UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1948 N° 45

L'ACTION DU 2249 F.
dans le
GLAUCOME CHRONIQUE

THÈSE
pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'état)

Présentée et soutenue publiquement en Mai 1948

PAR

PIERRE CHAMBON

MEMBRES DU JURY : MM. CALMETTES, *Président* ; CALVET, DEODATI, GERAUD, *Assesseurs*

Suppléant : M. CLAUX

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Palais, 16
TOULOUSE

L'ACTION DU 2249 F.

dans le

GLAUCOME CHRONIQUE

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1948 N° 45

L'ACTION DU 2249 F.

dans le

GLAUCOME CHRONIQUE

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'état)

Présentée et soutenue publiquement en Mai 1948

PAR

PIERRE CHAMBON

MEMBRES DU JURY

MM. CALMETTES, *Président*
CALVET
DEODATI
GERAUD

Assesseurs

Suppléant : M. CLAUX

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Palais, 16
TOULOUSE

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen	MM.	CALVET.
Assesseur		LEFEBVRE.
Doyens honoraires		BARDIER, GORSE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DALOUS.	MM. RISPAL.	MM. MOOG.	MM. MAURIN.
ESCAT.	LAFFORGUE.	MÉRIEL.	RIBAUT.
	ARGAUD.	CAUBET.	SERR.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM.	RISER.
Clinique médicale		TAPIE, ROQUES.
Clinique obstétricale		GARIPUY.
Physiologie		SOULA.
Clinique chirurgicale et du cancer		DUCUING.
Physique biologique et médicale		BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		NANTA.
Chimie et Toxicologie		BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologique		LEFEBVRE.
Anatomie		VALLOIS, CLERMONT.
Histoire naturelle		DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL (R.).
Pharmacie		CAUJOLLE.
Pathologie interne		MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale		ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		N...
Clinique des maladies des voies urinaires		FABRE (P.).
Matière médicale		VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		MÉRIEL.
Anatomie pathologique		FABRE (J.).
Clinique oto-rhino-laryngologique et maxillo-faciale		CALVET.
Clinique ophtalmologique		CALMETTES.
Chimie biologique		N...
Médecine légale et médecine du travail		PLANQUES.
Histologie et embryologie		BROUSSY.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	MM.	BAISSET (M.).
Obstétrique		GUILHEM.
Anatomie		COULOUMA.

AGRÉGÉS

Anatomie	MM.				LAZORTHES.
Histologie					BIMES (ch. d. f.).
Médecine	MM.	GADRAT.	Chirurgie		VIRENQUE.
		DARNAUD.			GRIMOUD.
		GÉRAUD.			RIEUNAU.
		DARDENNE.			DIEULAFÉ.
		LAPORTE.			DAMBRIN (P.).
Ophtalmologie					DÉODATI.
Chimie médicale					VALDIGUIÉ.
Physique médicale					MARQUÈS.
Pharmacie					COUTURIER.
Chimie générale pharmaceutique					BLANC.
Histoire naturelle pharmaceutique					Mme DULUCQ-MATHOU.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM.	GARIPUY.
Cours d'anatomie physiologique et pathologie élémentaires aux élèves sages-femmes		GUILHEM.
Chimie pathologique		VALDIGUIÉ.
Chimie biologique		VALDIGUIÉ.
Chimie minérale		BLANC.
Stomatologie		CADENAT.
Physique pharmaceutique		AUVERGNAT.
Dermatologie et syphiligraphie		BAZEX.
Législation pharmaceutique		BOUISSET.
Microbiologie		BOUISSET.
Clinique de la tuberculose		MOREL, DAMBRIN (P.).
Parasitologie		LASSERRE.
Botanique et Cryptogamie	Mme	DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique	MM.	BLANC.
Hydrologie et Géologie		ASTRE.
Médecine sociale et du Travail		BOUNHOURE.
Anatomie médico-chirurgicale		THOMAS.
Pharmacodynamie		BOUNHOURE.
Bactériologie et Hygiène		LAPORTE.
Urologie		LHEZ.
Ophtalmologie		DÉODATI.
Neuro-Chirurgie		LAZORTHES.
Oto-Rhino-Laryngologie		CLAUX.
Secrétaire de la Faculté		M. DUCROS.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(*Délibération en date du* 12 *mai* 1891.)

A LA MEMOIRE DE MA MERE

Nous lui dédions ce modeste travail en témoignage du souvenir ému et de toute l'affection que nous lui conservons au plus profond de notre cœur.

A MON PERE

qui sera toujours pour moi un exemple au cours de ma carrière médicale.

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CALMETTES

Professeur de Clinique Ophtalmologique.

Nous lui sommes très reconnaissant de l'aimable accueil qu'il nous a réservé dans son service et nous le prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre vive gratitude.

A MON JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CALVET

Professeur de la Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie,
Doyen de la Faculté.

Hommage de nos sentiments respectueux et reconnaissants pour le bienveillant intérêt qu'il nous a témoigné au cours de nos années d'études.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE DEODATI

Qui nous a toujours témoigné une bienveillante sollicitude et prodigué les plus judicieux conseils.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE GERAUD

Respectueux hommage de reconnaissance.

MONSIEUR LE DOCTEUR CLAUX

chargé de cours à la Faculté.

A MONSIEUR LE DOCTEUR TABARLY

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Témoignage de respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GARIPUY

A MADAME LE DOCTEUR PIGASSOU

A MES CONDISCIPLES

DU SERVICE D'OPHTALMOLOGIE

A TOUS MES AMIS

INTRODUCTION

Depuis plus de soixante ans, de nombreux travaux ont essayé d'enrichir nos connaissances et d'étendre nos moyens de lutte contre une maladie oculaire des plus redoutables : le glaucome.

Les uns se sont attachés à élucider sa pathogénie, les autres à poser les bases d'une thérapeutique qui se montre trop souvent encore incapable d'arrêter le processus évolutif de cette maladie. A ces travaux nous venons apporter aujourd'hui la bien faible contribution de nos recherches sur l'emploi d'un nouveau vaso-dilatateur, le « 2249 F » dans le traitement du glaucome chronique primitif.

Dans notre thèse, après avoir montré qu'il ne suffit pas de lutter contre le symptôme hypertensif oculaire qui n'est pas tout dans le glaucome chronique, nous déterminerons l'importance des facteurs vasculaires et nerveux.

Dans un deuxième chapitre, nous rappellerons les divers traitements qui ont été préconisés pour agir sur ces deux facteurs, et tout particulièrement l'emploi des vaso-dilatateurs.

Nous ferons ensuite l'étude chimique et pharmacodynamique du 2249 F; nous indiquerons son activité fonctionnelle chez l'homme, et sa posologie courante.

Après avoir présenté les observations des glaucomateux chez lesquels nous avons expérimenté l'action du 2249 F, nous en tirerons les considérations utiles, et nous indiquerons de quelle manière ce produit doit être utilisé comme traitement de complément du glaucome chronique.

CHAPITRE PREMIER

Les Facteurs Vasculaires et Nerveux dans le Glaucome Chronique

I. HYPERTENSION OCULAIRE ET GLAUCOME

Le glaucome chronique primitif se manifeste par quatre symptômes principaux :

— L'élévation de l'ophtalmotonus;

— L'excavation pupillaire;

— La diminution de l'acuité visuelle;

— Le rétrécissement du champ visuel.

L'hypertension oculaire est considérée comme le symptôme majeur et sa présence avait frappé à un tel point l'observateur que pour beaucoup depuis de Wecker l'hypertension était devenue synonyme de glaucome.

Mais ceci a été reconnu inexact. Il arrive souvent, surtout au début de la maladie, qu'un et même parfois plusieurs des symptômes principaux fassent défaut; l'on se trouve alors en présence de glaucomes incomplets parmi

lesquels une des formes la plus intéressante est justement le glaucome sans hypertension.

Von Grefe fut le premier à signaler sous le terme d' « amaurose avec excavation » une affection qu'il classa d'abord à part, puis sous l'influence de Donders, rangea dans le cadre du glaucome en 1862. La coexistence des deux affections sur le même sujet, la possibilité de déceler une hypertension fort longtemps après le début de l'amaurose avec excavation, enfin le résultat favorable de la thérapeutique antiglaucomateuse furent autant d'arguments qui le poussèrent à prendre cette décision.

Mauthner (1882) professa que l'hypertension n'était pas un symptôme obligatoire du glaucome. Schmidt-Rimpler, Heilbrun et Stock (1910) rapportèrent quelques cas isolés. Par contre, en 1916, Morax, publiant quatre nouveaux cas, se refusa de voir dans cette affection une forme de glaucome. Mais depuis que la tonométrie est devenue un procédé universellement répandu et qu'elle est pratiquée systématiquement, cette forme de glaucome a été décelée et décrite par bien des auteurs. Citons les cas rapportés par Elschnig (1924 et 1928) Beard et Brown (1926), Köllner (1921), J. Mayer (1928), Bender (1931), celui de Baillard (1933), malade chez laquelle les signes subjectifs du glaucome ne sont survenus qu'au bout de deux ans. Plus près de nous, citons encore les travaux de Redslob (1941) et de Sjogren (1946) sur le glaucome sans hypertension, ainsi que les quatre cas publiés par Roger Weekers en 1942 et les cinq nouvelles observations réunies par R. Gérard en 1947.

Nous pouvons ajouter à cette liste un cas personnel (Observation IX). Il s'agit d'une malade âgée de 73 ans.

Soignée depuis près de deux ans dans le service de M. le Professeur CALMETTES, cette malade venue en juillet 1946 pour une diminution de la vision ne s'était jamais plainte au préalable de ses yeux, elle n'avait pas ressenti de douleurs oculaires et n'avait pas remarqué d'irisation autour des lumières.

L'examen oculaire révéla une acuité de 1/10e non améliorable de chaque œil. L'examen du fond d'œil nous montra des deux côtés une papille décolorée avec excavation pathologique. Le champ visuel affleurait le point de fixation du côté nasal et du côté temporal s'arrêtait à 45°. Mais le tonus ne s'élevait à droite comme à gauche qu'à 20 mm. de Hg.

Le tonus a été pris à différentes heures de la journée et ces examens renouvelés ont indiqué un tonus toujours sensiblement voisin de 20 mm. de Hg. Depuis sa tension oculaire oscille généralement entre 18 et 20 mm. de Hg. et ne s'est jamais élevée au-dessus de 25 mm. de Hg.

Mais il nous faut cependant formuler quelques réserves car il ne nous est pas possible de savoir si cette malade n'a pas eu auparavant un tonus légèrement élevé qui se serait normalisé par la suite.

Dans la pratique courante, nous observons des cas très voisins qui nous démontrent bien que l'hypertension oculaire et l'atrophie optique ne vont pas forcément de pair. Il s'agit des yeux « normalisés » opératoirement et chez lesquels malgré un tonus normal, la fonction visuelle continue de décroître parfois jusqu'à la cécité.

Nous voyons donc qu'il ne faut pas confondre glaucome et hypertension oculaire (TERSON). Le glaucome est un syndrôme, l'hypertonie un de ses éléments (DENICHÉRI).

D'autre part, la baisse de la vision ne doit pas être entièrement attribuée à l'hypertension oculaire. Chez des glaucomateux dont l'affection est débutante on peut trouver une hypertension oculaire moyennement élevée ne s'accompagnant ni d'excavation ni de déficit visuel. Plusieurs auteurs ont rapporté des observations de glaucomateux chez lesquels l'hypertension oculaire persistait isolée fort longtemps.

Nous pourrions citer les observations de NEUHAUSER, de NIPPE, de ORR; ELSCHNIG en a publié quatre cas. WEEKERS signale deux cas d'hypertension monosymptomatique compensée qu'il surveille depuis plusieurs années.

De la constatation de tels faits, MAGITOT en déduisit qu'*il n'y avait aucun parallélisme entre l'hypertension oculaire et l'atrophie optique glaucomateuse.*

Sans méconnaître l'importance de l'hypertonie oculaire qui est le symptôme majeur du glaucome, ni le rôle qu'elle joue dans les troubles visuels, nous devons lutter contre l'idée que c'est le seul élément qu'il faut combattre, car *l'hypertension n'est pas tout dans le glaucome.*

II. LESIONS VASCULAIRES. — RECHERCHES ANATOMO-PATHOLOGIQUES ET CLINIQUES

Si l'hypertension et l'atrophie optique ont un mécanisme de formation différent, leur origine est commune.

Ce sont en effet les troubles vasculaires qui sont en très grande partie responsables des symptômes glaucomateux. La littérature nous apprend que les lésions vasculaires ont été depuis longtemps décrites dans les yeux glaucomateux.

Muller, Pagenstecher, Hirschberg, auraient signalé des dégénérescences pariétales sur les branches des artères ciliaires postérieures. Les examens anatomopathologiques ayant une valeur documentaire certaine sont fort rares car ils n'ont pu avoir lieu que grâce à des décès causés par une mort intercurrente.

On ne peut citer que les travaux de Hanssen et de Rönne pour le glaucome chronique simple. L'examen de Rönne fait dans un cas de glaucome au début ne révéla que la présence d'ilots leucocytaires dans le stroma irien, un rétrécissement d'une vortiqueuse et une dégénérescence fibreuse de la veine centrale.

Par contre, l'examen pratiqué par Hanssen lui montra une sclérose des vaisseaux de la choroide et de l'iris, les plus gros étant rétrécis par une prolifération de l'endartere. Les capillaires étaient dilatés, les veines perforantes étaient entourées d'un manchon lymphocytaire. La rétine contenait de petites hémorragies; il existait une sclérose manifeste et un petit anévrisme.

Des documents plus nombreux concernent les autres formes de glaucomes.

Dans le cas de glaucomes subaigus, Levinsohn a cons-

taté une sclérose généralisée des vaisseaux avec prédominance du côté des veines. Thomson et Levinshon ont noté une choroïde gorgée de sang, hypertrophiée avec des vaisseaux épaissis et ont également rencontré des lésions veineuses d'endo et périphlébite gagnant les gros troncs. L'endophlébite des vortiqueuses est du reste bien connue dans les cas plus anciens depuis les observations de Birnbacher et de Czermak. Elle peut s'associer à une thrombose hyaline des vaisseaux choroïdiens (Lockwood).

Pastore a étudié les lésions de la rétine, il a trouvé une atrophie des couches internes et des fibres de soutien avec vacuolisation par places; une sclérose et une dégénérescence hyaline des parois vasculaires.

Concernant le glaucome aigu primitif, on relève les observations de Birnbacher, d'Elschnig, d'Hussel, qui trouvent une hypertonie des capillaires uvéaux et ciliaires des exsudats autour de la choriocapillaire, des veines dilatées, des foyers de lymphocytose. La choroïde est sclérosée. Il y a en outre des marques très nettes de phlébite et d'endophlébite dans les branches afférentes des vortiqueuses et les vortiqueuses elles-mêmes.

Les lésions vasculaires sont évidemment à leur maximum dans le glaucome hémorragique. D'après la description de Kummel et Stahli, c'est une angiosclérose généralisée qu'on rencontre dans l'uvée, dans les vaisseaux rétiniens et centraux, artères et veines. Elle déborde en dehors du globe dans les vaisseaux ciliaires postérieurs et dans la gaine du nerf optique.

On ne trouve que peu de renseignements sur les régions rétro-oculaires. Schnabel, en 1892, attire l'attention sur la présence dans le nerf optique des glaucomateux de for-

mations lacunaires auxquelles il donne le nom d'atrophie caverneuse. Il s'agit de foyers de ramolissement caractérisés d'abord par la dégénérescence et la résorption de la myéline, puis par la destruction des cylindraxes.

Dans plusieurs publications il développa ses vues basées sur la présence de lésions vasculaires angio-scléreuses rétrobulbaires et particulièrement du Cercle de Haller.

Magitot a recherché ces lésions vasculaires dans la forme sénile et a constaté des oblitérations et des rétrécissements dans les rameaux ciliaires.

En étudiant la topographie des fibres optiques, il en déduisit que seules les lésions intéressant les fibres périphériques du nerf optique intra-cranien sont suceptibles selon leur étendue d'atteindre la fonction visuelle dans les cadrans temporaux sans intéresser le faisceau maculaire. L'atrophie optique, d'après Magitot, serait donc imputable à des lésions vasculaires siégeant dans le segment infra-chiasmatique.

Mais c'est surtout Gallenga (1927) qui a consacré tout un travail aux altérations du nerf optique glaumateux. Les lésions rencontrées, surtout vasculaires, ne doivent pas, écrit cet auteur, être considérées comme des accidents ou des complications optiques. les espaces arachnoïdiens sont élargis et ont disparu par soudure et prolifération endothéliale. Des artérioles sont oblitérées mais les lésions les plus marquantes sont celles que l'on rencontre dans la gaine nourricière piale d'où partent des cloisons épaissies remplies de dégénérescences hyalines et de vaisseaux oblitérés.

De ces recherches anatomo-pathologiques rapprochons les constatations cliniques faites sur la circulation de l'œil glaucomateux.

Les vaisseaux épibulbaires subissent une augmentation souvent très apparente et SEIDEL a trouvé que la pression atteignait souvent dans les artères ciliaires antérieures un chiffre élevé.

L'étude du régime circulatoire rétinien permet de noter une pression plus ou moins marquée par rapport à la normale dans l'artère centrale de la rétine.

La pression veineuse est toujours haute. DEITER qui a recherché l'état de la circulation capillaire a trouvé que la pression des capillaires de la fovéa était toujours élevée.

La circulation uvéale ne peut être observée que dans l'iris; lorsqu'on l'observe à la lampe à fente on remarque souvent une replétion importante des vaisseaux.

Toute la circulation sanguine locale est donc perturbée, mais signalons ici qu'elle n'est pas la seule à être modifiée. SCHERRER a remarqué que 100 % des glaucomateux présentaient des troubles de la circulation sous-unguéale. Observation confirmée par PETERSON et LEVINSOHN, VIALLEFON et LAFON.

De ces recherches anatomiques et cliniques, il se dégage que l'œil atteint de glaucome présente toujours des lésions vasculaires. Ces lésions frappent tous les vaisseaux oculaires et rétro-oculaires infra-chiasmatiques et s'étendent même à tout l'organisme.

Les lésions locales d'angio-sclérose provoquent d'une part la déchéance fonctionnelle des fibres optiques et des cellules rétiniennes par une carence d'irrigation et d'autre part, engendrent une stase veineuse choroïdienne, qui, associée à une augmentation de la perméabilité des endothéliums capillaires, amène une augmentation des liquides sanguins et intersticiels intra-oculaires, ce qui se traduit par l'hypertonie.

Mais, comme nous le signalions plus haut, ces lésions vasculaires ne se limitent pas à l'œil, et parmi tant d'autres JOSEF, ROHMER, GAMA-PINTO, MAGITOT, se sont efforcés de démontrer que *les glaucomateux présentaient une atteinte vasculaire généralisée.*

Le glaucome chronique primitif s'accompagne fréquemment d'hypertension artérielle générale.

On connaît l'importance des rapports entre l'hypertension oculaire et la pression artérielle locale, elle-même conditionnée par la pression générale; leur discordance est un facteur de gravité du glaucome.

Il faut se souvenir de la formule de BAILLARD: « Toutes les fois que la tension oculaire atteint ou dépasse la moitié de la pression artérielle minima, le danger est immédiat. »

L'hypertonie comprime les vaisseaux rétiniens, et lorsque la pression artérielle qui s'exerce dans ces vaisseaux est égale ou inférieure au tonus oculaire, le sang est gêné dans sa progression qui peut même être interrompue et il se produit une souffrance des cellules visuelles par ischémie.

C'est pourquoi il faudra se garder d'agir d'une manière brutale sur la tension générale d'un glaucomateux chronique dont le tonus oculaire est élevé, car cette tension joue alors un rôle salutaire au point de vue visuel.

Ce n'est qu'après avoir fait baisser la tension oculaire par médication ou opération décompressive que l'on aura le droit d'essayer de faire diminuer la pression artérielle générale.

III. LE FACTEUR NERVEUX DANS LE GLAUCOME CHRONIQUE

Si nous avons montré l'importance du facteur vasculaire dans le glaucome chronique nous n'en avons pas déterminé pour autant sa pathogénie. Mais ceci n'est pas le but de notre thèse.

Nous savons que bien d'autres facteurs interviennent dans la génèse du glaucome primitif, entre autres des troubles physicochimiques, un dérèglement hormonal, et tout particulièrement un déséquilibre du système nerveux.

L'influence du système nerveux sur l'apparition de la crise glaucomateuse était connue de Demours (1821) qui s'exprimait ainsi (Terson) « La sensibilité du système nerveux est une prédisposition à cette maladie et il m'a paru souvent que telle personne affectée d'un glaucome n'aurait eu qu'une amaurose, si chez elle le système nerveux avait été moins irritable. »

Abadie insista sur la nature nerveuse du glaucome primaire. A la suite des recherches pharmacodynamiques inaugurées par Epinger et Hess, on a vu naître de nouvelles théories attribuant le glaucome à un déséquilibre vago-sympathique.

« Le système nerveux ou organique, par son retentissement sur les vaso-moteurs et surtout par son rôle trophique sur la perméabilité des membranes paraît jouer un rôle capital. » D'après Magitot.

Mais si le rôle du facteur nerveux est reconnu par la

majorité des auteurs contemporains, le désaccord réside sur le caractère de la névropathie locale.

Hamburger estime que le glaucomateux souffre d'une diminution du tonus vaso-constricteur sympathique. Aussi l'adrenaline serait pour lui le médicament de choix.

Thiel soutient, au contraire, que le glaucome est la manifestation d'une hyper-excitabilité sympathique. Il admet que le sympathique commande non seulement le diamètre des vaisseaux mais qu'il régit également leur perméabilité. Cette perméabilité étant augmentée, il est indiqué de la faire diminuer, et Thiel propose à cet effet l'Ergotamine, qui selon Rothlin « freine » l'impulsion sympathique.

Baillard, dans son rapport sur le rôle du sympathique dans la pathologie oculaire, arrive lui aussi à admettre une hypersympathycotonie dans le glaucome. La mydriase, l'effet favorable des myotiques et néfaste de l'atropine, la prédominance des résultats négatifs du réflexe oculo-cardiaque (Baillard et Nataf), chez les glaucomateux, sont autant de faits qui parlent pour cette conception.

Mais Magitot n'accepte pas que l'on réduise aux nerfs périphériques, le rôle joué par le système nerveux et il attribue aux centres une participation importante. Dans ses derniers travaux, il attire tout particulièrement l'attention sur l'état névro pathique du glaucomateux. Du fait de son hypersensibilité, de son disfonctionnement endocrinien, de son dérèglement organo-végétatif, Magitot en déduit que le glaucome est une affection diencéphalique. « L'atrophie glaucomateuse, dit-il, n'est donc pas une atrophie ascendante partie du globe, mais une atrophie descendante, la cause du mal étant avant tout une

disfonction diencéphalique à prédominance vaso-motrice comportant des troubles généralisés de la circulation capillaire, des œdèmes locaux attaquant le nerf optique et provoquant du côté du globe une augmentation des liquides sanguins et interstitiels.

« Le glaucome, dit primitif, apparaît comme une affection des centres organo-végétatifs infra-thalamiques avec participation directe ou indirecte du thalamus lui-même, ainsi que le démontre la présence quasi constante de troubles psychiques par augmentation de l'affectivité. »

Pour calmer l'irritation du diencéphale il préconise d'associer des barbituriques à l'emploi des myotiques.

Sans suivre MAGITOT aussi loin sur le chemin de ses déductions nous voyons cependant que *chez le glaucomateux il existe un disfonctionnement neuro-végétatif caractérisé essentiellement par des troubles vaso-moteurs.*

CHAPITRE II

Traitements Divers Préconisés dans le Glaucome Chronique

Nous avons vu dans le chapitre précédent combien le glaucome est une maladie complexe où prédominent les facteurs vasculaires et nerveux. En essayant d'agir sur les troubles circulatoires et nerveux, de nombreux chercheurs se sont attachés à poser les bases de thérapeutiques nouvelles.

L'ADRÉNALINE.

Nous avons signalé qu'HAMBURGER fut un fervent partisan de l'adrénaline. On l'utilisa au début dans le but d'obtenir une vaso constriction qui chasse la stase veineuse et fasse ainsi diminuer l'hypertension oculaire. Mais après une étude plus complète de son action, KADLICKY expliqua l'hypotension tardive obtenue par l'action secondaire de l'adrénaline qui après une première phase de vaso-constriction provoque une hyperémie active par paralysie réactionnelle des vaisseaux.

Cette action vasodilatatrice secondaire parfois très importante expliquerait sa mauvaise influence dans les glaucomes sub-aigus et sa faculté de provoquer une augmentation de tension qui peut aller jusqu'au glaucome aigu.

L'ERGOTAMINE.

THIEL qui soutenait une théorie opposée, voyait dans le glaucome la manifestation d'une hyperexcitabilité sympathique. Il préconisa l'emploi de l'ergotamine, freinateur du sympathique et excitant du vague. Il admet une action bienfaisante de ce produit dans toutes les formes pourvu que le système vasculaire soit encore en état de réagir; ses effets sont d'autre part conditionnés par la sensibilité du sujet.

Dans la série des médicaments agissant sur le parasympathique signalons encore la vagotonine préconisée par SANTENOISE, JEANDELIZE et THOMAS.

LES VASO-DILATATEURS

Nous avons vu dans le premier chapitre que du fait des lésions vasculaires et des troubles circulatoires, on avait été amené à supposer une souffrance des éléments sensoriels par une hyponutrition des cellules nerveuses. Pour rétablir une meilleure irrigation des éléments sensoriels et faire diminuer la stase sanguine intra-oculaire, on essaya l'emploi des vaso-dilatateurs.

ACÉTYLCHOLINE.

Les effets de l'acétylcholine, produit vaso-dilatateur et anti-spasmodique, ont été expérimentés par JUSTIN-BESANÇON, VILLARET, M^me^ SCLIFF-WERTHEIMER, qui observèrent une vaso-dilatation des artères rétiniennes et choroïdiennes, sans action très manifeste sur la tension oculaire. Cependant, DALE, RICHARDS-KROGH, avaient montré que son action se faisait électivement sur les artérioles et non sur les capillaires. Néanmoins, BAILLARD observe d'heureux résultats dans le traitement du glaucome chronique, par l'acétylcholine associée à la pilocarpine. M. VILLARET, VELTER, M^lle^ OSTWALD et JUSTIN-BESANÇON, publient en 1930 une observation montrant qu'il fallait l'association acétylcholine, pilocarpine pour maintenir aux environs de 20 mm. Hg., une tension oculaire antérieurement de 45. Ils avaient noté un fait important : la tension de cet œil glaucomateux, normalisé par ce traitement, s'était élevée régulièrement jusqu'à 30 % au-dessus de son chiffre initial quand pendant quel-

ques semaines, l'acétylcholine (0,20, deux fois par jour) fut employée seule en l'absence de pilocarpine.

Mais déjà en 1928, Gallois et P.-N. Deschamps expérimentant sur des sujets normaux, avaient constaté que sous l'influence de 0,10 gr. d'acétylcholine, seuls les yeux à tension normale ou sub-normale, présentaient une certaine hypotonie, mais que pour les yeux à tension légèrement supérieure à la normale, la tension augmentait extemporanément, ou progressivement si le traitement était poursuivi.

Si l'acétylcholine a souvent tendance à élever légèrement l'hypertension oculaire, elle agit favorablement au point de vue fonctionnel en rétablissant une meilleure circulation intra-oculaire; elle amène généralement une amélioration de la vision et du champ visuel, agit rapidement sur les phénomènes subjectifs et réalise de meilleures conditions opératoires.

Les résultats obtenus avec l'acétylcholine pouvaient s'expliquer par une dissociation d'action du produit : la dilatation des artérioles rétiniennes produisait l'amélioration de l'acuité et du champ visuel, tandis que la dilatation des artérioles choroïdiennes provoquait la hausse de la tension oculaire, sans doute parce que l'action du médicament était trop rapide, trop massive, et ne laissait pas jouer le système régulateur local lésé comme chez tout glaucomateux.

Gallois constatant ces divergences d'action en déduisit : « *qu'un traitement vaso-dilatateur du glaucome chronique n'aurait de chances de succès que si le produit employé avait une concentration assez faible ou une action assez différente pour ne pas brutaliser cette circulation choroïdienne, dont le mécanisme régulateur est plus ou moins gravement faussé.* »

LE COMPLEXE CALCO-MAGNÉSIEN.

Ceci l'amène à expérimenter les vaso-dilatateurs à action capillaire et à dose aussi faible que possible : c'est ce qu'il appelle « *le principe de la vaso-dilatation élective minima* ».

Poursuivant ses recherches sur la thérapeutique vaso-dilatatrice du glaucome chronique, GALLOIS étudia les effets du chlorure de calcium associé à l'hyposulfite de magnésium.

Le complexe calco-magnésien qu'il utilisait avait la formule suivante :

Hyposulfite de magnésium.	0,80 gr.
Chlorure de calcium.	0,70 gr.
Eau de mer isotonique.	10 cc.

En injection intra-veineuse très lente, il ne modifie pas la pupille, ne modifie pas la tension artérielle, ne dilate pas l'artère rétinienne, donne une sensation de chaleur généralisée avec rougeur de la face; il semble agir surtout sur les capillaires. Il abaisse légèrement la tension de l'œil normal et peut abaisser fortement celle de l'œil glaucomateux; cette action peut se prolonger tardivement, même après un petit nombre d'injections. Cependant, il y eut des cas où cette action aggrava l'hypertension, ce qui amena J. GALLOIS à employer une solution diluée au 1/5, qui lui donna d'excellents résultats dans la majorité des cas.

L'ACIDE NICOTINIQUE.

Plus récemment après les recherches de MM. JUSTIN-BESANÇON et LWOOF sur l'acide nicotinique, J. GALLOIS appliqua ce produit à l'ophtalmologie. L'acide nicotinique est une provitamine P.P. possédant des propriétés vaso-motrices que n'a pas l'amide. L'acide à dose suffisante absorbé par la bouche ou en injection donne une bouffée vaso-motrice absolument caractéristique : vaso-dilatation, localisée au niveau de la face, du cou, de la partie supérieure du tronc et des bras, coloration rose vif de la peau, sensation de chaleur vive, céphalées modérées.

Cette action est énergique par voie intramusculaire, elle est très sensible par voie buccale, allant de 5 % avec 0,05 gr. à 100 % avec 0,50 gr., le temps de latence variant respectivement de une heure à 5 minutes.

Il ne modifie pas la tension artérielle, ni l'artère rétinienne, donne une vaso-dilatation piemérienne, parfois une légère hypérémie papillaire. Dans le traitement du glaucome chronique, la conduite à tenir ne peut s'accomoder de prescriptions générales et doit s'inspirer des réactions personnelles de chaque malade.

J. GALLOIS conseille de faire prendre une ingestion d'essai et d'observer les réactions générales et locales pendant une heure; il est possible d'en déduire les possibilités de traitement et peut-être aussi le degré de nocivité du glaucome.

Pour la posologie, il faisait prendre 0,03 gr. d'acide nicotinique en une seule prise dans le courant de la matinée, pendant trois jours par semaine et ainsi pendant trois à quatre semaines.

La dose de 0.03 gr. était parfois ramenée à 0,02 et même à 0,01, dose qui parut dans certains cas suffisamment active. Gallois a enregistré quelques cas défavorables, mais généralement il a obtenu des améliorations importantes avec hausse de l'acuité visuelle et baisse de la tension oculaire, atteignant 20 à 30 % en une heure. Ces effets se révélèrent souvent durables même lorsque l'acide nicotinique est administré seul, mais en pratique il recommande l'association avec les myotiques.

A la suite de ces travaux, MM. Guillaumat, Huan-Xuanman et J.-P. Baillard ont publié les premières recherches sur la benzyl-imidazoline. En injection orbitaire, ces auteurs n'ont pas observé de modifications de l'artère rétinienne : l'action sur la vision centrale est indiscutable, l'action sur la tension oculaire leur a semblé douteuse, ou tout au moins pas immédiate. Gallois l'employant *per os* (0,025 gr) a observé chez des glaucomateux des baisses de tension semblable à celles que donne l'acide nicotinique.

Un nouveau vaso-dilatateur, de maniement facile, le 2249 F, venant de faire son apparition en thérapeutique générale, le Dr Tabarly nous conseilla d'étudier ses effets dans le cas de glaucomes chroniques primitifs.

Avant d'indiquer les résultats que nous avons obtenus, nous allons faire une étude succinte du produit que nous avons employé.

CHAPITRE III

Le 2249 F

I. ETUDE CHIMIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE

Les parasympathomimétiques utilisés jusqu'ici en thérapeutique étaient du point de vue chimique soit des alcaloïdes comme l'ésérine ou la pilocarpine, soit et surtout des dérivés de la choline; ce dernier groupe étant dominé par l'acétylcholine.

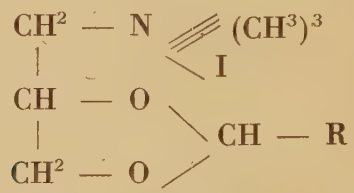
Le 2249 F dont nous nous sommes servi pour nos expérimentations apparaît comme un corps original, puisque appartenant à une série chimique entièrement neuve de substances de synthèse; il concrétise un indiscutable progrès par une activité expérimentale nettement supérieure à celle de l'acétylcholine et présente cette particularité de s'exercer aussi bien par la voie buccale que par la classique voie parentérale.

Le 2249 F est préparé par le laboratoire Specia sous la dénomination de « Dilvasène ».

Que le laboratoire Specia veuille bien trouver ici nos vifs remerciements pour nous avoir adressé le médicament nécessaire à nos expérimentations et pour les documents qu'il nous a aimablement communiqués.

C'est à E. Fourneau et à ses collaborateurs D. et F. Bovet et G. Montézin que revient le mérite de la découverte de la nouvelle classe des acétals de trimethyl propanédiol, très différente de celle dans laquelle on avait coutume de rechercher la propriété physiologique acétylcholinique.

Il s'agit d'un corps du type :

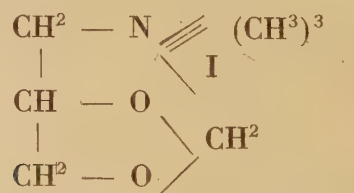


Certains d'entre eux ont une activité considérable tel le dérivé méthylé, le 2268 F qui est l'un des plus puissants parasympathomimétiques connus. Ce corps est malheureusement très toxique et n'a pu être retenu pour les applications thérapeutiques.

Le choix s'est donc porté pour l'emploi thérapeutique sur l'homologue inférieur : le 2249 F doué de moins d'activité, mais considérablement moins toxique.

Le 2 249 F est l'iodométhylate de diméthylamino-1-méthylène dioxy-2-3-propane.

Sa formule est la suivante :



Il se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche, de point de fusion = 158°, d'odeur légèrement aminée, très soluble à froid dans l'eau.

Il contient environ 46 % d'iode et 5 % d'azote.

Il nous a paru utile pour juger l'action pharmacodynamique de ce corps de fixer par quelques chiffres extraits des publications de MOLITOR et de BOVET et de la thèse d'HERRY, les résultats d'expérimentations animales.

L'activité de ce corps sera précisée par rapport à celle de l'acétylcholine.

TOXICITÉ.

L'intoxication expérimentale faite avec le 2249 F présente ce caractère fort intéressant que la mort des animaux est toujours le reflet fidèle de l'activité même du produit sur les viscères innervés par le système nerveux végétatif. Ainsi, après injection intraveineuse chez le chien, la mort survient après arrêt du cœur.

Chez le cobaye (voie sous-cutanée), elle résulte d'une asphyxie par broncho-constriction.

Chez le lapin (voie sous-cutanée), elle est la conséquence d'une inondation bronchique par hypersécrétion muqueuse.

Le tableau ci-dessous indique quelles sont les doses 50 % léthales en mgr. kg., chez les différents animaux de laboratoire, comparativement à l'acétylcholine.

	ACÉTYLCHOLINE	2249 F
Souris :	—	—
Voie I. V.	20	2,5
Sous-cutanée.	170	35
Buccale.	3.000	300
Cobaye : Voie sous-cutanée	400	4
Rat : Voie sous-cutanée.	250	25

Ces chiffres qui montrent que la toxicité du 2249 F est environ dix fois celle de l'acétylcholine, permet d'avoir une opinion déjà précise sur l'activité de ce nouveau parasympathomimétique. Cette différence d'action doit être rattachée à la plus grande stabilité dans l'organisme du 2249 F.

On sait en effet que l'acétylcholine, corps manifestement actif expérimentalement, a une action très fugace en raison de sa destruction rapide *in vivo* par la cholinestérase sérique et tissulaire. Les corps de synthèse de la série auquel appartient le 2249 F, ne sont pas hydrolisés par ce ferment et cette plus grande stabilité leur confère une action plus durable et plus intense.

L'intérêt du tableau précédent réside aussi dans la possibilité de mesurer la marge de sécurité de ces deux substances.

MARGE DE SÉCURITÉ.

Des recherches ont été faites chez le chien après injection intra-veineuse. Voici le tableau correspondant à la dose toxique, au seuil d'activité, et à la marge de sécurité de chacune de ces deux substances (doses en milligramme par kilogramme).

INJECTION I.V.	DOSE TOXIQUE SOURIS	SEUIL D'ACTIVITÉ SUR T. A.	MARGE DE SÉCURITÉ
Acétylcholine. ...	20	0.001	1/20.000
2249 F.	2,5	0.001	1/ 2.500

Nous voyons que la marge de sécurité est nettement à l'avantage de l'acétylcholine, lorsque des substances sont

administrées par la voie intra-veineuse, ceci est dû à ce que la marge de sécurité est plus faible pour les produits non hydrolisables à cause de leur action prolongée.

Mais par contre, lorsque l'injection est pratiquée par la voie sous-cutanée, la marge de sécurité nous donne les résultats suivants (doses en milligr. par kg.) :

INJECTION S. C.	DOSE TOXIQUE SOURIS	DOSE MINIMA ACTIVE CHEZ LE CHIEN	MARGE DE SÉCURITÉ
Acétylcholine. ...	170	10	1/17
2249 F.	35	0,5	1/70

qui montrent que le coefficient de sécurité est bien supérieur pour le 2249 F. Ce résultat a permis à SIGWALD d'en injecter le premier à l'homme.

ACTIVITÉ. — Etude des doses actives chez le chien.

Les quantités à injecter en milligrammes par kilog de poids, sont les suivantes :

	DOSE ACTIVE EN INJECTION I. V.	DOSE ACTIVE EN INJECTION SOUS-CUTANÉE
Acétylcholine. ...	0.02 mgr.	10 mgr.
2249 F.	0.02 mgr.	5 mgr.

Nous constatons qu'il est nécessaire d'une quantité cinq cent fois plus grande d'acétylcholine en injection sous-cutanée, qu'en injection intra veineuse, pour obtenir la dose active, alors qu'avec le 2249 F, il suffit d'une dose deux cent cinquante fois plus forte.

Comme il existe une variabilité des doses actives d'un chien à l'autre, les mesures qui ont pu être réunies grâce à M. Bovet, ne permettent d'apprécier que des ordres de grandeur. Dans le tableau suivant, on trouvera une indication des doses actives en milligr./kg.; toujours par rapport à l'acétylcholine.

	ACÉTYLCHOLINE	2249 F
Chien chloralosé :		
Dose hypotensive (I. V.) . .	Environ 0,001	Environ 0,001
Dose cardiomodératrice (I. V.)	Environ 0,050	Environ 0,050
Dose hypotensive (S. C.) . .	10 à 100 mgr.	0,5
Chien éveillé :		
Dose cathartique (S. C.) . .	0,8	0,3

Action Hypotensive

C'est à Bovet que l'on doit les expériences réalisées sur des chiens chloralosés. Employant des doses identiques d'acétylcholine et de 2249 F en injections sous-cutanées, il obtient des chutes de tension plus importantes avec le 2249 F.

Après une injection sous-cutanée d'acétylcholine de 20 y par kg., il nota une baisse de tension de 22 milligr.; avec la même dose de 2249 F la baisse tension fut de 30 milligr. Pour obtenir ce même résultat avec l'acétylcholine, il lui fallut employer une dose double.

Ces divers parallèles ont permis à leurs auteurs de constater :

1° Que le 2249 F présente un seuil d'activité sensiblement égal à celui de l'acétylcholine lorsqu'il est introduit par voie intra veineuse chez le chien.

2° Que sa plus grande stabilité lui confère une action beaucoup plus durable et plus intense par voie sous-cutanée. Il se montre alors cinq à dix fois plus actif que l'acétylcholine.

II. ACTIVITE FONCTIONNELLE CHEZ L'HOMME

M. Sigwald a le premier injecté à l'homme le 2249 F et nous ne pouvons mieux faire ici que de rapporter les remarques qu'il a faites sur l'activité de ce produit.

« L'activité chez l'homme, dit-il, est assez semblable à celle qu'avait révélée l'expérimentation. Le 2249 F est aussi bien actif par voie buccale que par voie sous-cutanée, mais par celle-ci on extériorise des résultats plus rapides et plus spectaculaires, alors que celle-là est particulièrement indiquée dans la pratique thérapeutique.

Après injection sous-cutanée de 5 à 10 milligr. de 2249 F, on voit survenir un certain nombre de manifestations qui dépendent de l'action sur le système vaso-moteur périphérique, sur la tension artérielle, sur les sécrétions, sur les fibres lisses et sur le système cardiaque.

L'action vaso-motrice s'extériorise 10 minutes après l'administration du 2249 F, elle consiste en une rougeur diffuse des téguments, avec élévation de la température locale, et sensation de chaleur; elle est particulièrement nette chez les malades atteints de troubles vaso-moteurs

des extrémités. Le maximum d'action survient au bout de trente minutes. Puis le retour à l'état antérieur se produit peu à peu. Quand le 2249 F est administré par vois buccale, l'action est plus lente, mais beaucoup plus prolongée. Parallèlement aux modifications vaso-motrices périphériques, se produit une baisse de la tension artérielle, qui atteint son maximum une demi-heure après l'injection, mais qui peut persister plusieurs heures en s'atténuant progressivement. La chute de pression porte à la fois sur la maxima et la minima, mais surtout sur la maxima qui peut baisser de 2 à 4 centimètres de mercure; cette diminution tensionnelle est nette chez les hypertendus, mais reste passagère.

Les modifications de l'indice oscillométrique, sont moins constantes : le plus souvent, l'indice est augmenté pendant la première demi-heure, quelquefois il reste sans changement; très rarement il diminue. Des manifestations sécrétoires sont constantes; en même temps que l'augmentation de la température périphérique et que le changement de couleur des téguments, survient une sécrétion qui dans quelques cas peut être intense. Parfois, une sécrétion lacrymale et nasale accompagne l'émission de sueurs plus exceptionnellement une augmentation de la salivation a été observée.

L'action sur les sphincters est rarement évidente, mais certains sujets ont éprouvé un besoin impérieux de miction allant même jusqu'à la miction involontaire.

Enfin, il est à peu près constant de constater un ralentissement du rythme cardiaque, qui pourrait aller jusqu'à la bradycardie syncopale si la dose était excessive.

Telle est l'activité fonctionnelle de ce corps chez l'homme, *mais les doses nécessaires pour obtenir une*

action donnée sont variables avec chaque individu; comme il s'agit d'une action pharmacodynamique sur le système végétatif, la tolérance dépend de l'état d'équilibre de ce système.

III. POSOLOGIE ET TOLERANCE

Nous indiquerons ici les doses et le mode d'emploi préconisés par M. Sigwald en thérapeutique générale.

Pour chaque malade, il faut arriver à connaître la dose maxima de 2249 F qui peut être supportée, l'effet thérapeutique étant proche du seuil de l'intolérance.

En pratique, il prescrit des doses progressivement croissantes et arrête la progression dès l'apparition des sueurs qui signent l'intolérance. C'est presque uniquement par la voie buccale, que M. Sigwald prescrit le 2249 F, et il recommande de *le prendre au milieu des repas*, pour permettre une absorption plus lente et éviter les phénomènes réactionnels désagréables.

Il commence à donner pour un adulte, un comprimé de cinq centigrammes au milieu des repas de midi et du soir, et augmente si cela est nécessaire tout d'abord d'un demi comprimé que l'on prendra au milieu du petit déjeuner, puis par demi comprimés ajoutés aux doses initiales des deux principaux repas.

Il répartit ainsi la prise quotidienne en trois fois avec une dose du matin toujours plus faible proportionnellement aux autres.

M. Sigwald utilise des doses moyennes quotidiennes de 20 centigrammes et parle même de 30, 40, 50 centigrammes chez des sujets tolérants, sans observer des inci-

dents sérieux. Les incidents qui peuvent survenir ne sont pas d'ordre toxique ou allergique, ils sont directement en rapport avec l'activité physiologique du médicament.

Ces incidents consistent en sensation de chaleur et des poussées de sueurs. Après une dose buccale excessive ou après injection, il a observé l'exagération de ces phénomènes avec hypotension, bradycardie, qui cède à une injection sous-cutanée d'un quart de milligramme d'atropine. Mais ces phénomènes d'intolérance ne se verraient généralement que lorsqu'il y a une mauvaise application des prescriptions du traitement. On ne signale pas de phénomène d'accoutumance ni d'action cumulative du traitement.

Le traitement par injection ne tire ses indications que des cas rebelles au traitement buccal. Les injections se font par voie sous-cutanée, la première est d'une demi ampoule, soit 2 milligr. 5. Si cette injection est bien tolérée, on injecte la fois d'après l'ampoule entière; on pratique généralement deux injections par jour.

Au cours de nos expérimentations en thérapeutique antiglaucomateuse, nous avons utilisé le 2249 F presque uniquement par la voie buccale et à des doses toujours bien inférieures à celles préconisées par M. Sigwald.

Mais avant de parler de l'emploi du 2249 F en ophtalmologie, nous signalerons ses diverses autres applications.

IV. APPLICATIONS CLINIQUES

L'action parasympathomimétique du 2.249 F trouve en clinique de nombreux emplois et c'est tout particulièrement dans les affections où le système vaso-moteur joue un rôle important qu'on l'a mis à profit.

Dans le groupe des manifestations circulatoires périphériques, son action vaso-dilatatrice est extrême. Aussi, s'en sert-on avec d'heureux résultats dans la maladie de RAYNAUD, pour l'acrocyanose et les engelures.

Dans les artérites des membres inférieurs à un stade de début, on obtient des améliorations remarquables des manifestations subjectives. Mais l'indice oscillo-métrique est rarement modifié.

Dans les migraines, les névralgies méningées, les céphalées, on obtient souvent une sédation importante des douleurs. Contre l'hypertension artérielle, son emploi semblait tout indiqué, mais son action n'est guère durable. Cependant, les phénomènes fonctionnels sont généralement améliorés.

CHAPITRE IV

Emploi du 2249 F. en Ophtalmologie

I. ETUDE EXPERIMENTALE DU 2249 F PAR LA RETINO-PHOTOGRAPHIE

Comme essai du 2249 F en ophtalmologie, nous ne connaissons qu'une publication de MM. L. Paufique et P. Bélicard qui étudièrent l'action du nouveau vaso-dilatateur par l'examen des vaisseaux rétiniens.

S'étant rendu compte, que, par l'examen direct ophtalmoscopique, il leur était fort difficile de mettre nettement en évidence un changement de calibre des vaisseaux rétiniens, ils ont eu recours à la rétino-photographie.

Dans leur publication, ils rapportent sept observations. Cinq examens ont été pratiqués sur des sujets ayant un fond d'œil normal.

Après injection sous-cutanée de 10 milligr. de 2249 F, en confrontant les rétino-photographies prises avant l'injection et celles tirées environ deux heures après, ils observent chez tous les sujets une vaso-dilatation nette, visible d'une part au niveau des vaisseaux importants,

d'autre part au niveau des fins capillaires, qui devenaient plus nets et que l'on pouvait suivre plus longtemps avant de les perdre.

D'autre part, ils constatèrent chez trois sujets une baisse tensionnelle importante, surtout une heure et demi après l'injection, portant sur la maxima et la minima, alors que chez les deux autres sujets, elle fut à peine notable. La tension artérielle rétinienne, elle aussi, diminua nettement chez quatre sujets. Il n'y eut que chez le sujet numéro 2, où elle fut inchangée, comme sa tension artérielle générale.

Le pouls n'a généralement pas subi de variations, sauf chez le sujet numéro 2 où l'on vit sa fréquence diminuer de 70 à 46 pulsations à la minute. Les deux dernières observations portent sur des sujets vasculaires présentant des spasmes des artères rétiniennes. MM. L. Paufique et Bélicard ont vu ces spasmes levés au moins partiellement par l'injection de 10 à 15 milligr. de 2249 F.

Chez ces deux malades, l'effet hypotenseur a été très net à la fois sur la tension artérielle générale et sur la tension de l'artère rétinienne. Ils mirent ainsi en évidence l'action para-sympathomimétique, à la fois vaso-dilatatrice, hypotensive et inhibitrice des spasmes, du 2249 F. Mais cette action ne leur a apparu que passagère, la tension artérielle générale et la tension artérielle rétinienne ayant presque retrouvé leur niveau primitif douze heures après l'injection.

II. TRAVAUX PERSONNELS

Avant d'avoir eu connaissance des recherches de MM. L. Paufique et P. Bélicard, nous avions avec Mme Pigassou observé l'action du 2249 F sur les vaisseaux rétiniens de quatre chiens.

Chez ces animaux, après avoir fait une injection sous-cutanée ou sous-conjonctivale de 2249 F, nous avons observé par l'examen ophtalmoscopique une vaso-dilatation des vaisseaux rétiniens, comme nous l'indiquons d'une manière plus détaillée par la suite.

Nos premières expérimentations chez l'homme consistèrent à rechercher les diverses actions sur le globe oculaire, de faibles doses de 2249 F pendant l'heure suivant leur ingestion. Par la suite nous avons toujours fait prendre ce médicament à des doses très faibles en appliquant le principe de la « vaso-dilatation élective minima » préconisé par Gallois.

Nous n'avons étudié l'action du 2249 F que dans des cas de glaucome chronique primitif, cette forme de glaucome étant celle qui, d'après les travaux antérieurs, est la plus favorablement influencée par la thérapeutique vaso-dilatatrice. Nous avons essayé le 2249 F associé aux collyres myotiques, ou seul pour mieux juger ses effets.

Nous signalons qu'au cours de nos recherches, nous avons pris le tonus oculaire toujours avec le même tonomètre de Baillard; nous nous sommes servi d'un appareil de Vaquez pour mesurer la pression artérielle, et les champs visuels ont été pris au périmètre de Landolt avec un test blanc de 1,5 mm. et une intensité lumineuse toujours constante.

Expérimentation chez les chiens

Chien n° 1.

Ce chien ne présentait aucune atteinte de l'état général.

Son tonus oculaire était normal.

Sans pratiquer d'anesthésie, nous avons injecté en sous-cutanée 2,5 milligr. de 2249 F. En pratiquant un examen ophtalmoscopique de son fond d'œil, nous avons observé cinquante secondes après l'injection une vaso-dilatation des artères et des veines rétiniennes qui dura environ cinq minutes puis s'estompa.

Il n'y eut pas de modification du tonus.

Chien n° 2.

Cet animal présentait une paraplégie spasmodique.

Une injection sous-cutanée de 2,5 milligr. de 2.249 F pratiquée sans anesthésie provoqua une minute après une vaso-dilatation de tous les vaisseaux du fond d'œil. L'effet identique à celui obtenu chez le chien précédent dura cinq à six minutes puis s'estompa. Le tonus n'avait pas subi de changement.

Chien n° 3.

Ce chien était atteint de dermatose suppurée.

Nous avons pratiqué à l'œil droit une injection sous-conjonctivale de 5 milligr. de 2.249 F. Nous avons observé une dilatation à peu près immédiate des vaisseaux de

cet œil et quelques secondes après, la dilatation fut visible à l'œil gauche.

Au bout de trois minutes, cette vaso-dilatation régressa.

Chien n° 4.

Chien normal ne présentant aucun trouble.

Après une injection sous-conjonctivale à l'œil droit de 5 milligr. de 2249 F nous avons observé les mêmes phénomènes que chez l'animal précédent : très rapide vaso-dilatation de tous les vaisseaux du globe survenue d'une façon immédiate. Au bout de quelques secondes, l'examen ophtalmoscopique de l'œil gauche montrait aussi une nette vaso-dilatation.

Le tonus ne varia pas pendant l'expérimentation.

OBSERVATIONS

(Personnelles.)

OBSERVATION N° 1

M. Jean S..., 39 ans.

Ce malade était hospitalisé dans un service de médecine générale pour atteinte cardio-rénale avec forte hypertension à 25/15.

L'examen pratiqué le 10 février 1947 nous donna les résultats suivants :

Acuité visuelle :

O. D. : 10/10.

O. G. : 8/10 non améliorable.

Tonus oculaire : O.D.G., 25 mm. Hg.

Fond d'œil : O.D.G. : lésions de rétinite hypertensive avec œdème papillaire et péripapillaire, petites hémorragies, exsudats.

Tension artérielle rétinienne : 100.

Le 12 février, nous lui faisons prendre deux comprimés de un centigramme de 2249 F avec un verre d'eau à un

quart d'heure d'intervalle et nous notons les résultats suivants :

	TA	TAR	Tonus OG
	—	—	—
Avant.	21/14	100	27
10 h. 30.	Prise d'un comprimé de 1 cgr. de 2249 F.		
10 h. 40.	21/14	100	27
10 h. 45.	Prise d'un deuxième comprimé de 1 cgr.		
11 heures.	21/14	100	22
11 h. 15.	21/14	100	20
11 h. 30.	21/14	100	20

A 11 heures, nous notions l'apparition d'un pouls veineux spontané alors qu'à 10 h. 40 il n'apparaissait que sous une pression de 25 mm. Hg.

A 11 h. 40, le pouls veineux existe encore, mais très faible.

Le malade ressent par la suite une légère réaction sudorale de la face, du tronc et des bras.

Deux jours après, nous recommençons notre expérimentation en faisant prendre au malade deux comprimés de un centigramme de 2249 F à la fois. Nous notons les résultats suivants :

	TA	pouls	TAR	Tonus OG
	—	—	—	—
Avant.	20/13,5	80	100	25
10 heures.	Prise de 2 centigrammes de 2249 F.			
10 h. 15.	20/13,5	76	100	22
10 h. 30.	21/13,5	76	100	22
10 h. 45.	21,5/14	74	100	20
11 heures.	21,5/14	74	100	20

Au bout de dix minutes apparut un pouls veineux spontané.

Chez ce malade, nous avons donc observé lors du deuxième examen une légère augmentation de la tension artérielle générale alors qu'il n'y avait eu aucune modification la première fois.

La tension artérielle rétinienne resta toujours inchangée.

Il y eut un ralentissement du rythme cardiaque de 80 à 74 pulsations à la minute. Le tonus oculaire baissa la première fois de 27 à 20 mm. Hg. et la deuxième fois de 25 à 20 mm. Hg.

OBSERVATION N° II

M^me^ Berthe C..., 41 ans.

Hospitalisée dans un service de médecine générale pour néphrite gravidique hypertensive. Albuminurie abondante. Tension générale 23/13. Du point de vue oculaire, la malade présente une papillo-rétinite hypertensive. Sa vision n'est que de 1/10 à droite et 1/20 à gauche. Le 18 février 1947, nous avons fait prendre à cette malade trois comprimés de 1 centigramme de 2249 F chacun à un quart d'heure d'intervalle. Voici les variations de la tension artérielle générale et de la tension artérielle rétinienne.

	TA	TAR
Avant.	17/11	100
11 h. 30.	Premier comprimé de 1 cgr. de 2249 F.	
11 h. 35.	17/11	95
11 h. 45.	Deuxième comprimé.	
12 heures.	16,5/11	90
	Troisième comprimé.	
12 h. 15.	16,5/11	85
12 h. 30.	16,5/11	85

Cinq minutes après la prise du troisième comprimé on assista à une réaction sudorale importante qui dura plusieurs heures.

Chez cette malade, nous n'avons pas obtenu de baisse de la tension artérielle générale tandis que la tension artérielle rétinienne baissa de 100 à 85.

OBSERVATION N° 3

Lorenzo Be..., 48 ans.

Vient le 4 mars 1947 à la consultation du Service d'Ophtalmologie de M. le Professeur Calmettes. Il se plaint de céphalées, de douleur oculaire et péri-orbitaire du côté droit et d'une sensation de brouillard devant l'œil droit; il perçoit des cercles irisés autour des lumières.

L'examen oculaire montre à droite une légère hyperémie conjonctivale.

Acuité visuelle : O.D.G. : V = 1.

Tonus oculaire : O.D. : 35. O.G. : 17.

Fond d'œil : normal.

Champ visuel : O.D. : rétréci concentriquement, à 40° du côté nasal et à 60° du côté temporal.

O. G. : normal.

Tension artérielle humérale : 12/8,5.

Nous faisons prendre à ce malade deux comprimés de un centigramme de 2249 F à une demi-heure d'intervalle l'un de l'autre.

Nous observons les résultats immédiats suivants :

	TA	POULS	TONUS OD	OG
	—	—	—	—
Avant.	12/8,5	56	35	17
11 heures.	Ingestion du premier comprimé.			
11 h. 15.	12/8,5	56	35	17
11 h. 30.	12/8,5	56	35	17
	Ingestion du deuxième comprimé.			
11 h. 45.	12/8,5	56	30	17
12 heures.	11/7	56	30	15

Un quart d'heure après l'ingestion du deuxième comprimé, nous avons donc obtenu une baisse du tonus oculaire nette surtout du côté le plus hypertendu.

La tension artérielle varia très peu et le pouls fut inchangé. Le malade fit une réaction sudorale de la tête et de la poitrine. Au dîner il prit un troisième comprimé de 1 centigramme de 2249 F à la suite duquel il n'eut pas de phénomènes réactionnels.

Le 5 mars : Le lendemain le tonus de l'œil droit était à 28 et la tension artérielle à 11/7.

Le malade ressent une amélioration de tous les symtômes subjectifs.

On lui fait prendre pendant deux jours 1 cg. au déjeuner et au dîner.

Le 7 mars : Le tonus de l'œil droit était remonté à 35 tension artérielle à 11/7.

Ce jour-là, on lui fait prendre 2 cg. au déjeuner et 1 cg. au dîner.

Le 8 mars : Accuité O.D.G. : V. = 1.

Tonus O. D. :32; O. G. : 17.

Bien que la tension oculaire soit revenue au niveau primitif, le malade est fort satisfait car il n'a plus de céphalées ni de douleurs oculaires et la sensation de brouillard devant l'œil droit a disparu. Néammoins nous cessons le 2249 F et nous ordonnons un collyre à la pilocarpine quatre fois par jour. Par la suite le tonus oscillant entre 30 et 35 et le malade devant partir travailler loin de toute surveillance médicale, M. le P[r] CALMETTES pratiqua une cyclodialyse à l'œil droit.

OBSERVATION N° IV

Léonie J..., 71 ans.

Vient visiter le 3 mars 1947. Depuis un an la malade a perdu la vision de l'œil gauche et elle se plaint d'une baisse d'accuité de l'œil droit ayant débuté il y a quatre mois environ, avec des douleurs oculaires bilatérales.

Examen oculaire :

A droite : Accuité visuelle : 1/10 (avec + 1 sph.). œil calme, légère mydriase.

Tonus : 45.

F. O. : Papille décolorée avec excavation.

Champ visuel fortement réduit à 35° du côté nasal et 40° du côté temporal.

A gauche : Accuité réduite à la perception lumineuse.

Tonus : 50.

Tension artérielle générale : 23/10.

Nous lui prescrivons l'instillation d'un collyre à la pilocarpine cinq fois par jour.

10 *mars* : Accuité : O.D. : V. = 2/10; O.G. : Vq.

Tonus : O. D. : 45; O. G. : 65.

Tout en lui faisant mettre la pilocarpine, nous expérimentons le 2249 F en lui faisant prendre deux comprimés de 1 cg. à trente minutes d'intervalle Nous notons les résultats suivants :

	TA	Tonus OD	OG
	—	—	—
Avant.	23/10	45	65
10 heures.	Premier comprimé de 1 cgr.		
10 h. 15.	23/10	45	65
10 h. 25.	Deuxième comprimé de 1 cgr.		
10 h. 30.	23/10	42	60
10 h. 50.	23/10	38	60

Donc baisse sensible du tonus. Pas de modification de la tension artérielle générale.

Quelques heures après la malade eut des sueurs abondantes avec des nausées.

Au dîner elle prit un troisième comprimé de 1 cg.

11 *mars :* Le lendemain l'acuité était inchangée.

Tonus : O. D. : 40; O. G. : 60.

Tension artérielle : 22/10.

Nous lui faisons prendre ce jour-là 3 cg. de 2249 F.

12 *mars :* Acuité inchangée.

Le tonus est remonté à 45 à droite et 65 à gauche, tension artérielle : 23/10.

Nous lui faisons une injection sous-cutanée de 5 mg. de 2249 F et nous notons les résultats immédiats suivants :

	TA	Tonus OD	OG
	—	—	—
Avant.	23/10	45	65
10 heures.	Injection sous-cutanée de 5 mgr. de 2249 F.		
10 h. 15.	21/9	40	60
10 h. 30.	17/9	38	55
10 h. 45.	22/10	42	60

Demi-heure après l'injection nous observons donc une baisse assez importante de la tension artérielle ainsi que du tonus, mais cette baisse fut de courte durée.

13 *mars :* L'acuité est inchangée.

Tonus : O. D. : 50; O. G. : 70; T. A. : 20/9.

L'injection de la veille a provoqué une légère réaction hypertensive.

La malade nous avoue n'avoir mis la pilocarpine que d'une façon très irrégulière. Elle rentre à l'hôpital pour être opérée.

Constatations : Au cours des deux examens pratiqués,

nous avons assisté à une baisse temporaire du tonus. L'injection sous-cutanée de 5 mg. de 2249 F provoqua une perturbation trop forte qui fit monter le tonus après une première phase initiale de baisse.

OBSERVATION N° V

Marie R..... 75 ans.

Janvier 1946 : Thrombose de la veine centrale de l'œil gauche.

Mai [illegible]6 : Phénomène glaucomateux à l'œil gauche. Tonus : 60.

Traité par des myotiques et des injections rétrobulbaires d'alcool. Le tonus redescend à 30.

9 *mars* 1947 : Après une erreur de collyre (instillation d'atropine), nouvelle crise glaucomateuse.

Acuité : O.D. : 7/10; O.G. : V = 0.

Tonus : O. D. : 22; O. G. : 85.

Tension artérielle : 19/10.

Nous faisons deux injections sous-cutanées de 5 mg. de 2249 F à demi-heure d'intervalle. Nous prenons le tonus tous les 1/4 d'heure pendant une heure et demi sans noter aucune modification.

La tension artérielle ne varie pas non plus.

10 *mars* : Acuité inchangée.

Tonus : O. D. : 28; O. G. : 75; T. A. : 18/10.

11 *mars* : Tonus : O.D. : 25; O.G. : 75; T.A. : 17/10.

Depuis le début de la crise, le malade met 5 fois par

jour des myotiques sous forme de collyre et de pommade dans son œil gauche.

Constatations : Ce malade devait avoir un système régulateur de sa tension artérielle particulièrement puissant pour que nous n'ayons pas observé une baisse aussitôt après les deux injections successives de 5 mg. de 2249 F.

Si nous n'avons pas observé chez lui une modification du tonus au cours de l'heure suivant l'injection, comme chez la malade précédente, nous avons constaté le lendemain une légère hypertonie de l'œil droit, alors que le tonus de l'œil gauche diminuait un peu sous l'action des myotiques.

OBSERVATION N° VI

Emilie R..... 67 ans.

Vient dans le service de M. le P[r] CALMETTES depuis 1943. On avait trouvé alors aux deux yeux une cataracte légère.

En mars 1944, apparurent des phénomènes glaucomateux.

L'acuité visuelle était :

A droite de : V = 1 (avec + 0,75).

A gauche de : V = 6/10 non améliorable.

Tonus : O.D.G. : 30.

Le champ visuel était normal.

Traitée par un collyre à la pilocarpine, son tonus oscille par la suite entre 25 et 32.

30 *juin* 1947 : La malade se plaint de douleurs oculaires, d'un voile devant les yeux, de cercles irisés. Elle n'a pas mis de myotique depuis dix jours, étant en voyage.

Examen oculaire :

Acuité : O.D. : V = 7/10 (+ 0,75).
O.G. : V = 6/10 non améliorable.

Tonus : O.D.G. : 45.

Tension artérielle : 18/9.

F.O. : Normal à droite, peu visible à gauche à cause de la cataracte qui est plus évoluée.

Le champ visuel est légèrement rétréci dans tous ses axes.

On fait prendre à la malade un demi comprimé de cinq centigrammes de 2249 F au déjeuner et au dîner, sans associer l'emploi de myotique.

1er *juillet* : Le lendemain :

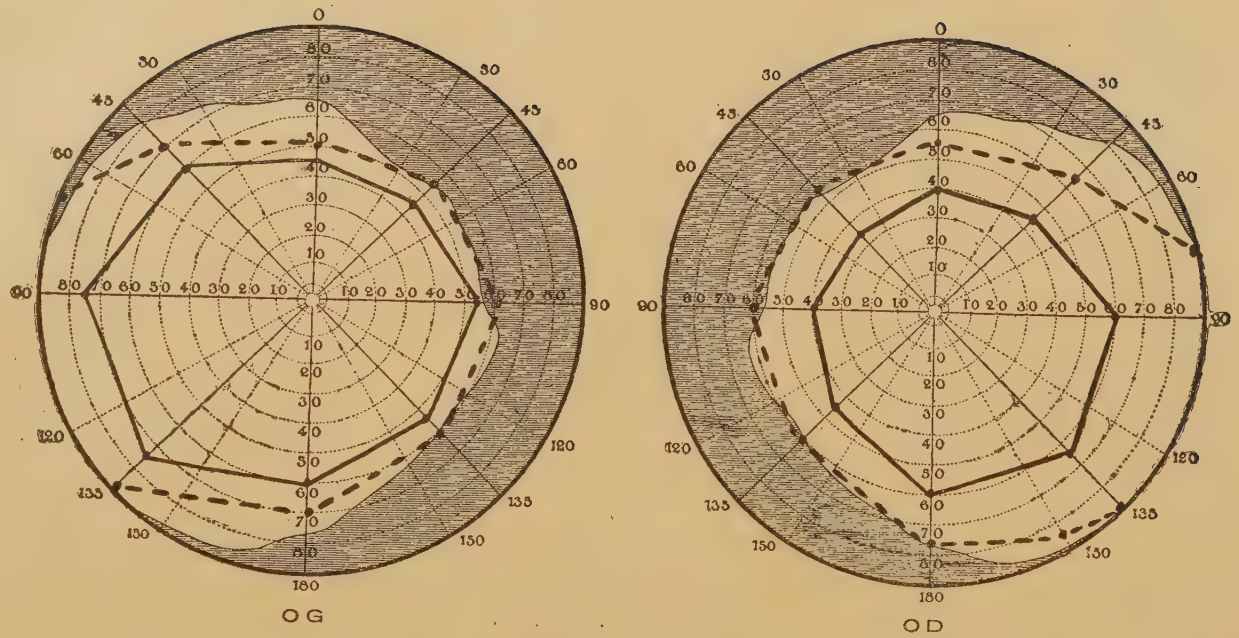
Acuité : O.D. : V = 8/10 (+ 0,75).
O.G. : V = 6/10.
Tonus : O.D. : 35; O.G. : 32.
T.A. : 17/9.

2 *juillet* :

Tonus : O.D. : 28; O.G. : 28.
T.A. : 16/9.

3 *juillet* :

Acuité : O.D. : 9/10 (+ 0,75).
O.G. : 6/10.
Tonus : O.D. : 30; O.G. : 28.
T.A. : 15/8,5.



Observation n° 6. — Madame Emilie R.

Trait plein : champ visuel du 3 février 1948.

Trait pointillé : champ visuel du 13 février 1948.

Les phénomènes subjectifs ont en grande partie disparu.

La malade ne ressent plus de douleurs, le voile s'est dissipé. Elle n'a éprouvé aucun phénomène après les prises de 2249 F.

10 *juillet.* — Au bout de dix jours de traitement :

Acuité : O.D. : V = 9/10. O.G. : V = 6/10.

Tonus : O.D. : 35. O.G. : 35.

Le champ visuel est agrandi de 10 à 15° dans tous ses axes.

On cesse le 2249 F pour la remettre au traitement par les myotiques.

La malade ne revient que le 3 février 1948.

3 *février* 1948. — Elle se plaint à nouveau de troubles subjectifs.

Acuité : O.D. : 7/10 (+ 0,75), la cataracte a légèrement évoluée.

O.G. : V = 5/10 non améliorable.

Tonus : O.D. : 48. O.G. 42.

T.A. : 19/9.

Champ visuel rétréci concentriquement (voir ci-contre).

Associé aux myotiques nous lui faisons prendre un demi comprimé de 2249 F aux deux principaux repas.

6 *février.* — Trois jours après, l'acuité et le tonus sont inchangés, le champ visuel s'est agrandi.

Nous portons la dose de 2.249 F à 10 centigrammes par jours en deux prises égales.

13 *février :* Sept jours après :

Acuité : inchangée.

Tonus : O.D. : 42. O.G. : 37.

T.A. : 19/9.

Le champ visuel que nous reproduisons page 60 s'était considérablement agrandi.

L'opération est conseillée.

Considérations : Lors du premier essai fait sans l'emploi associé des myotiques avec une dose de 5 centigrammes de 2249 F pendant dix jours, nous avons obtenu une amélioration de l'acuité de 2/10 à droite. Alors qu'elle restait inchangée à gauche du fait d'une cataracte surajoutée.

Le tonus qui s'était abaissé au bout de 48 heures de 45 à 28 aux deux yeux était remonté à 35 au bout des dix jours de traitement. Les phénomènes subjectifs avaient en partie disparus.

La tension artérielle avait sensiblement baissé.

Six mois après, lors du deuxième essai avec des doses de dix centigr. par jour associées au traitement par les myotiques, nous n'avons pas obtenu de modification de l'acuité, la baisse du tonus fut sensible (à droite de 48 à 42 et à gauche de 42 à 37). La tension artérielle resta inchangée.

La malade qui n'avait éprouvé aucun phénomène réactionnel avec une dose de 5 centigrammes, remarqua une augmentation des sécrétions lacrymales et salivaires avec une dose de 10 centigrammes par jour en deux prises égales.

OBSERVATION VII

Clothilde ME..., 74 ans.

5 *décembre* 1947. — Vient visiter se plaignant depuis quelques mois d'une sensation de gravier dans les deux yeux et de larmoiement; elle perçoit des cercles irisés.

Examen oculaire :

Acuité : O.D.G. :5/10 avec — 2,50.

Tonus : O.D.G. : 30.

F.O. :Normal.

Champ visuel légèrement rétréci concentriquement.

Tension artérielle : 13,5/8,5.

On prescrit l'instillation d'un collyre à la pilocarpine à 1 % quatre fois par jour.

9 *décembre.* — Acuité inchangée ainsi que le champ visuel.

Tonus : O.D.G. : 28.

On cesse l'emploi du myotique et on lui fait prendre un quart de comprimé de 5 centigrammes de 2249 F trois fois par jour.

12 *décembre.* — Au bout de quatre jours.

Acuité visuelle : O.D.G. :6/10 (avec — 2,50).

Tonus :O.D.G. : 26.

Le champ visuel s'est agrandi de 20° environ dans tous les axes.

14 *décembre.* — Le tonus est revenu à :O.D.G. :30.

T.A. :11/8,5.

Nous faisons remettre des instillations de pilocarpine quatre fois par jour associées avec des prises de 0,025 gr. de 2249 F au déjeuner et au dîner.

20 *décembre.* — Acuité : O.D.G. : 6/10.

Tonus inchangé : 30.

Le champ visuel s'est encore légèrement agrandi.

Nous faisons cesser le 2249 F, nous augmentons les myotiques.

Nous n'avons pas revu cette malade.

Constatations. — Sous l'action unique de 4 centigr. de 2.249 F par jour l'acuité s'est améliorée de 1/10.

Le tonus qui avait tout d'abord baissé est revenu à son chiffre primitif. Baisse légère de la tension artérielle maxima.

Le champ visuel a été très agrandi.

OBSERVATION VIII

François Mo..., 62 ans.

A subi une opération d'Elliot à l'œil droit en décembre 1945, et à l'œil gauche en janvier 1946.

Après l'opération, l'acuité était de 10/10 aux deux yeux après correction, le tonus de 15, le champ visuel était normal, au fond de l'œil il y avait une ébauche d'excavation.

Le malade ne revient qu'en décembre 1947.

2 *décembre* 1947. — Il se plaint alors de douleurs oculaires et d'une baisse de vision avec sensation de brouillard devant les yeux.

Examen oculaire :

Acuité : O.D. : V = 5/10 (avec + 0,50).
: O.G. : V = I (avec + 0,50).

Tonus : O.D.G. : 20.

F.O. : Excavation glaucomateuse bilatérale.

Il fut prescrit à ce malade un traitement à base d'iode associé à quatre comprimés de Carena par jour.

8 *janvier* 1948. — L'acuité était inchangée, les phénomènes subjectifs persistaient.

Tonus : O.D.G. : 20.

Tension artérielle : 12,5/8.

Pendant douze jours, nous faisons prendre un demi comprimé de 5 centigrammes de 2249 F au déjeuner et au dîner sans y associer de myotiques.

21 *janvier.*

Acuité : O.D. : V = 6/10 (avec + 0,50).

: O.G. : I (avec + 0,50).

Tonus : O.D. : 15. O.G. : 18.

T.A. : 12,5/8.

Le champ visuel s'est légèrement agrandi.

Amélioration des troubles subjectifs.

Phénomènes réactionnels très légers : rougeur des pommettes.

Nous lui faisons continuer l'emploi du 2249 F en lui faisant prendre 5 centigrammes par jour en deux doses égales, pendant huit jours avec une semaine d'interruption entre chaque série.

20 *février.* — Le malade revient après avoir pris deux séries de 2249 F.

Acuité : O.D. : V = 6/10.

: O.G. : V = 1.

Tonus : O.D. : 16.

: O.G. : 18.

T.A. : 12/8.

Le champ visuel s'est encore agrandi environ de 10° aussi bien dans le champ nasal que temporal.

Le malade est très satisfait car les troubles subjectifs ont totalement disparu.

OBSERVATION IX

Maria Ga..., 73 ans.

Vient depuis juillet 1946 date à laquelle on diagnostiqua un glaucome chronique. La malade qui ne s'était jamais plainte de ses yeux venait alors pour qu'on lui prescrive des lunettes, sa vue faiblissant depuis quelque temps.

L'examen oculaire donna les résultats suivants :

Acuité : O.D.G. : 1/10 non améliorable.

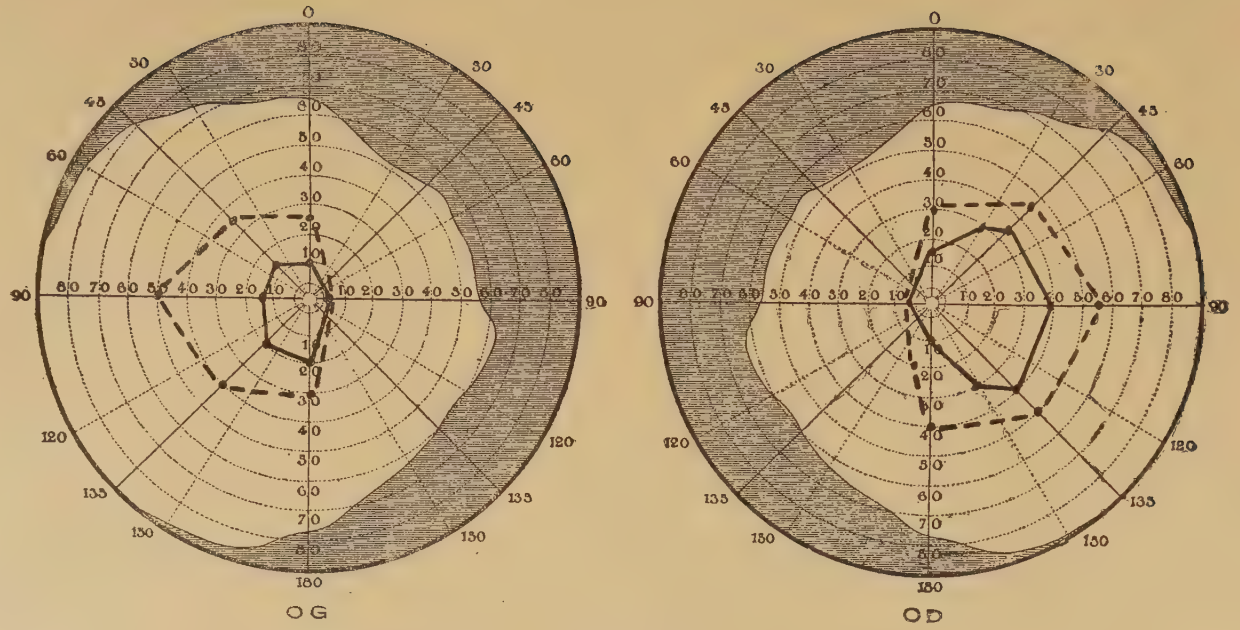
Tonus : O.D.G. : 20 (avec le tonomètre de Baillard).

F.O. : O.D.G. : papilles décolorées surtout à gauche, avec excavation glaucomateuse.

Le champ visuel est symétriquement rétréci pour les deux yeux : du côté nasal il affleure le point de fixation, du côté temporal il est à 45°.

Tension artérielle : 15/8.

Traitée par des myotiques associés à des anti-artério-scléreux, son acuité s'améliora et remonta à droite à 4/10 et à gauche à 2/10. Le tonus était toujours aux environs de 20 mm. Hg. Nous avons pris la tension oculaire à différentes heures de la journée et ces examens nous ont toujours indiqué un tonus entre 18 et 20 mm. Hg.



Observation n° 9. — Madame Marie G.

Trait plein : champ visuel du 12 décembre 1947.

Trait pointillé : champ visuel du 5 janvier 1948.

De mai à décembre 1947, son acuité diminua surtout à gauche, alors que le tonus restait en-dessous de 25 mm. Hg.

Le 12 *décembre* 1947.

Acuité : O.D. : V = 3/10. O.G. : V = 1/50.

Tonus : O.D. : 22. O.G. : 22.

T.A. : 18/11.

F.O. : Atrophie optique bilatérale avec excavation. Lésions maculaires de dégénérescence.

Le champ visuel que nous reproduisons, affleure le point de fixation du côté nasal pour les deux yeux, du côté temporal, il arrive à 40° pour l'œil droit, tandis qu'à l'œil gauche il ne dépasse pas 15°.

Nous prescrivons à cette malade un quart de comprimé de 5 centigr. de 2249 F quatre fois par jour pendant huit jours sans l'emploi des myotiques.

18 *décembre.* — L'acuité est inchangée.

Tonus : O.D.G. : 18.

T.A. : 18/11 inchangée.

Le champ visuel s'est agrandi, surtout celui de l'œil gauche qui arrive à 40° du côté temporal au lieu de 15°. A droite il gagne 10° dans le secteur temporal. Le champ nasal des deux yeux est inchangé. La malade n'a éprouvé aucun phénomène réactionnel.

Nous lui conseillons alors de prendre un demi comprimé de 5 centigr. de 2249 F aux deux principaux repas pendant quatre jours par semaine.

5 *janvier* 1948. — Au bout de deux semaines de ce traitement.

L'acuité n'avait pas varié : O.D. : 3/10. O.G. : 1/50.

Tonus : O.D.G. : 18.

T.A. : 18/11 inchangée.

Le champ visuel que nous reproduisons pour permettre de le comparer avec celui pris avant tout traitement s'est encore agrandi par rapport à celui du 18 décembre.

Cette malade présentait un glaucome chronique sans hypertension dont nous avons vu évoluer pendant deux ans les autres symptômes.

L'emploi du 2249 F ne nous a pas donné une amélioration de l'acuité mais nous a permis d'abaisser un peu plus son tonus et d'étendre son champ visuel qui était extrêmement réduit.

OBSERVATION X

Jeanne Ma..., 69 ans.

9 *décembre* 1947. — Vient consulter pour une baisse de la vue progressant depuis quelques mois. Ancienne spécifique traitée régulièrement.

Examen oculaire : O.D. : V = 3/10 (avec + 1).

O.G. : V = 4/10 (avec + 1).

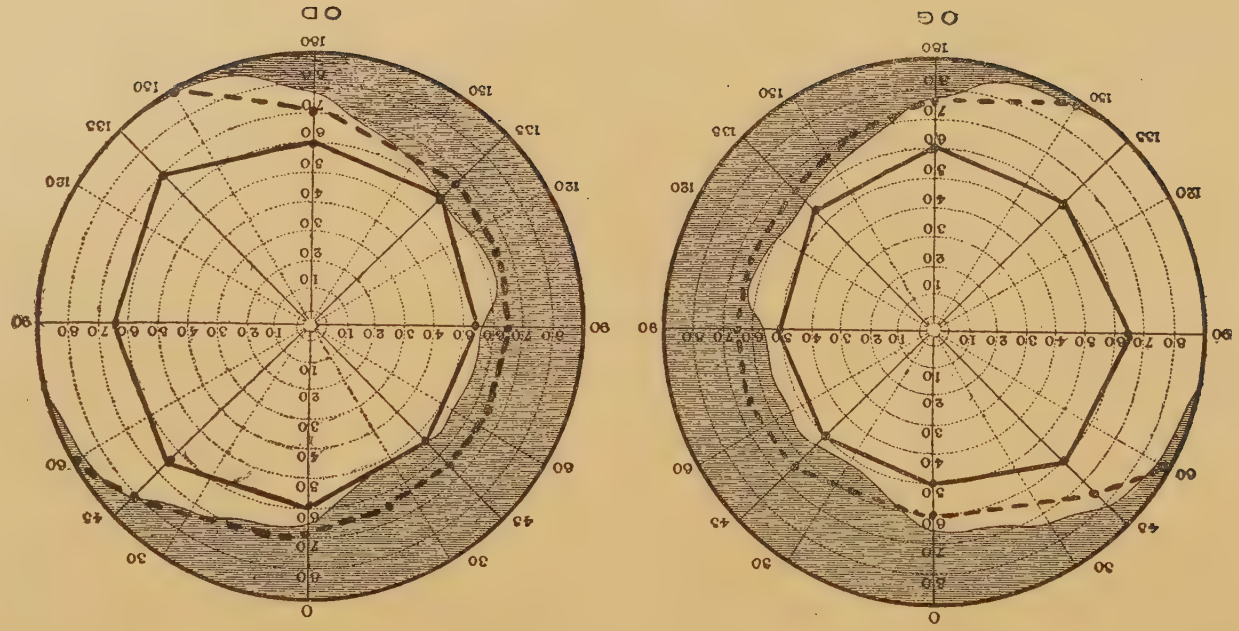
Tonus : O.D. : 32. O.G. : 30.

F.O. : Atrophie optique bilatérale avec excavation glaucomateuse.

Champ visuel : Rétréci concentriquement (voir page 70).

Tension artérielle : 22/11.

Nous lui faisons prendre un quart de comprimé de cinq



Observation n° 10. — Mme Jeanne M.

Trait plein : champ visuel du 9 décembre 1947.

Trait pointillé : champ visuel du 5 janvier 1948.

centigrammes de 2249 F trois fois par jour pendant une semaine sans y associer l'instillation de myotique.

17 *décembre.*

Acuité : O.D. : V = 3/10 (avec + 1).
O.G. : V = 5/10 (avec + 1).
Tonus : O.D. : 28. O.G. : 28.
T.A. : 20/11.
Le champ visuel est agrandi.
La malade n'a éprouvé aucun trouble réactionnel.

Nous lui prescrivons alors de continuer le 2249 F à la dose de un demi-comprimé de 5 centigr. au déjeuner et au dîner pendant quinze jours.

5 *janvier* 1948. — Revient cinq jours après avoir terminé ce traitement.

Acuité : O.D. : V = 4/10 (avec + 1).
O.G. : V = 6/10 (avec + 1).
Tonus : O.D. : 23. O.G. : 25.
T.A. : 21/11.

Champ visuel : Très agrandi (voir ci-contre), dépasse les limites normales.

Il y a donc eu une amélioration importante de l'acuité du tonus et du champ visuel.

Nous lui faisons continuer ce traitement en lui faisant prendre la même dose, mais un jour, entre autre seulement, toujours sans myotique. Cette posologie s'avéra insuffisante puisqu'au bout de trois semaines nous trouvions à l'examen les résultats suivants :

27 *janvier :*

Acuité : O.D. : V = 3/10 (avec + 1).
O.G. : V = 5/10 (avec + 1).

Tonus : O.D. : 30. O.G. : 30.
T.A. : 20 /11.

Nous cessons l'emploi du 2249 F pour prescrire un traitement par myotique.

1er *mars.*

Acuité : O.D. : V = 3/10 (avec + 1).
O.G. : V = 4/10 (avec + 1).
Tonus : O.D. : 28. O.G. : 30.
T.A. : 23/13.

Le champ visuel reste très agrandi.

Associé à l'emploi du myotique nous lui faisons prendre à nouveau du 2249 F à la dose d'un demi comprimé de 5 centigr. deux fois par jour pendant dix jours.

11 *mars.*

Acuité : inchangée.
Tonus : O.D.G. : 27.
T.A. : 22/12.

Constatations : A la suite du premier traitement au cours duquel le 2249 F avait été administré seul à la dose de 4 puis 5 centigr. par jour pendant vingt jours, nous avons noté une augmentation de 2/10 de l'acuité visuelle, une baisse du tonus et un agrandissement considérable du champ visuel. La tension artérielle ne varia pas.

Lors du deuxième essai après un traitement de dix jours on ne constata pas d'amélioration de l'acuité, ni du champ visuel qui était resté très agrandi mais on obtint une nouvelle baisse du tonus.

OBSERVATION XI

Anna Vi..., 67 ans.

Cette malade est venue le 3 octobre 1947 se plaignant d'une baisse de vision récente, de douleurs oculaires, de larmoiement; elle perçoit des cercles irisés. Personne très nerveuse.

Examen oculaire :
Acuité : O.D.G. : V = 9/10 (avec + 2).
Tonus : O.D. : 30. O.G. : 25.
F.O. : Normal.
Champ visuel : Sensiblement normal.
Tension artérielle : 16/9.

Un traitement par myotique auquel on associe un sédatif est prescrit. Par la suite, son acuité visuelle oscille entre 7/10 et 9/10, son tonus se maintient aux environs de 28 mm.Hg. à droite et 25 à gauche. Les phénomènes subjectifs ont disparu.

En janvier 1948, la malade fait une poussée d'hypertension générale à 21/11; son médecin lui fait une injection de Vitamine A à forte dose. Elle vient nous voir deux jours après ayant eu plusieurs obnubilations visuelles; les cercles irisés ont réapparu.

22 *janvier.*
Acuité : O.D.G. : V = 9/10, faible avec correction.
Le tonus s'est élevé : O.D. : 35. O.G. : 32.
La tension générale est redescendue à 16/8.
Associé à l'instillation du myotique qu'elle fait régulièrement quatre fois par jour nous lui faisons prendre un demi comprimé de cinq centigr. de 2249 F au déjeuner et au dîner pendant huit jours.

1er *février.* — La malade se trouve améliorée; elle est très satisfaite des comprimés que nous lui avons donné, qui nous dit-elle, lui provoquent un certain « bien-être » après chaque prise. Elle ne s'est plainte que d'une diarrhée survenue les deux premiers jours du traitement.

Acuité : O.D.G. : V = 1 (avec + 2).
Tonus : O.D. : 28. O.G. : 30.
T.A. : 17/8.

Le champ visuel s'est agrandi surtout dans le secteur temporal. Nous lui faisons poursuivre le traitement avec le 2249 F en le lui faisant prendre toujours à la dose de 5 centigr. par jour pendant une semaine entre autre.

5 *mars.*

Acuité : O.D.G. : V = 1.
Tonus : O.D.G. : 27.
T.A. : 17/8.

Constatations : Chez cette malade, le 2249 F a amélioré l'acuité visuelle, fait sensiblement baisser le tonus et a agrandi le champ visuel.

OBSERVATION XII

Marie Do..., 72 ans.

A subi une trépanation d'Elliot à l'œil droit en janvier 1946 et à l'œil gauche en juin 1946.

2 *juillet* 1946. — L'examen oculaire pratiqué alors donna les résultats suivants :

Acuité : O.D.G. : 5/10.

Tonus : 17.

F.O. : O.D.G. : papilles légèrement décolorées non excavées.

Champ visuel : Extrêmement réduit, ne dépasse pas 15°.

Cette malade continue l'instillation de myotique et ne revient qu'en février 1948.

16 *février* 1948.

Acuité : O.D. : V = 3/10 (avec 0° — 0,75).

O.G. : V = 2/10 (avec 0° — 0,75).

Tonus : O.D.G. : 17.

T.A. : 21/10.

Champ visuel : Identique à celui de juillet 1946, il est réduit à la vision maculaire.

Nous lui faisons prendre 5 centigr. de 2249 F par jour en deux prises pendant huit jours.

24 *février*. — On constate une amélioration nette de la vision.

Acuité : O.D. : V = 5/10 (avec 0° — 0,75).

O.G. : V = 4/10 (avec 0° — 0,75).

Le tonus et le champ visuel sont inchangés.

Baisse de la tension artérielle à : 17/9.

Après les prises de 2249 F, la malade a ressenti parfois une légère suffocation et elle constata une augmentation des sécrétions lacrymales et salivaires.

Après interruption d'une semaine, nous lui faisons reprendre du 2249 F à la dose de 5 centigr. au déjeuner et 2,5 centigr. au dîner pendant huit jours; ces doses sont bien tolérées.

9 *mars*. — L'acuité se maintient.

O.D. : V = 5/10. O.G. : V = 4/10.

Tonus : O.D.G. : 15.
T.A. : 20/10.

Le champ visuel est peu amélioré, dans le secteur temporal il s'est cependant étendu de 15 à 25°.

Constatations : Chez cette malade glaucomateuse chronique de longue date, on avait assisté après le traitement chirurgical à la progression des troubles fonctionnels.

L'emploi du 2249 F nous a permis d'améliorer son acuité de 2/10.

OBSERVATION XIII

Marie Vi..., 70 ans.

Cette malade est suivie depuis mai 1946 pour glaucome chronique bilatéral; à l'œil gauche elle eut en outre une thrombose veineuse. L'acuité visuelle de 9/10 à droite et 1/10 à gauche se maintient jusqu'en juin 1947.

Le tonus oculaire oscilla pendant la même période entre 20 et 30 mm.Hg. Le champ visuel était normal.

Le fond d'œil était normal à droite, à gauche il existait des lésions de dégénérescence maculaire.

Le 20 novembre 1947. — L'examen oculaire nous donna les résultats suivants :

Acuité : O.D. : V = 6/10 (avec + 1).
O.G. : V = 1/10 (avec + 1).

A l'œil droit on constate un début de cataracte qui ne peut expliquer qu'en partie cette baisse de vision.

Tonus : O.D. : 35. O.G. : 40.
T.A. : 22/12.
Champ visuel : O.D.G. : normal.
F.O. : les papilles sont normales; à l'œil gauche mêmes lésions que précédemment.

La malade met régulièrement quatre fois par jour une goutte d'un collyre au nitrate de pilocarpine à 1 %. Outre ce traitement, nous lui faisons prendre un quart de comprimé de 5 centigr. de 2249 F trois fois par jour pendant douze jours.

2 *décembre :*

Acuité inchangée.
Tonus : O.D. : 30. O.G. : 35.
T.A. : 22/12.
Champ visuel légèrement agrandi.
La malade ne voulant pas être opérée, on poursuit le traitement par les myotiques.

19 *février* 1948.

Acuité : O.D. : V = 4/10 (avec + 1).
O.G. : V = 1/10 (avec + 1).
Tonus : O.D. : 37. O.G. : 45.
T.A. : 20/12.
Associé aux myotiques nous lui faisons prendre un demi comprimé de 5 centigr. de 2249 F au déjeuner et au dîner pendant huit jours.

27 *février.*

Acuité : O.D. : V = 5/10 (avec + 1).
O.G. : V = 1/10 (avec + 1).
Tonus inchangé : O.D. : 35. O.G. : 45.

La malade consent à être opérée et rentre à l'hôpital.

Constatations : Lors du premier essai, nous avons obtenu une baisse très légère du tonus oculaire; la deuxième fois nous n'avons noté aucune amélioration si ce n'est une augmentation de l'acuité de 1/10 à l'œil droit.

OBSERVATION XIV

Raymond Ca..., 56 ans.

21 *janvier* 1948. — Vient consulter pour baisse de la vision survenue depuis trois mois. Perception d'éclairs; pas de douleurs oculaires.

Examens oculaires :

Acuité : O.D. : V = 9/10 (avec + 0,75).
O.G. : V = 6/10 (avec + 1,25).

Tonus : O.D. : 33. O.G. : 30.

Tension artérielle : 19/11. Il se soigne depuis plus de dix ans pour son hypertension générale qui a atteint 22 cm.Hg. de maxima.

Champ visuel normal.

F.O. : O.D. : Excavation physiologique de la papille qui a des bords bien colorés.

O.G. : Même aspect de la papille; dans la région maculaire, lésions de dégénérescence artérioscléreuse.

On fait prendre à ce malade 5 centigr. de 2249 F par jour en deux prises égales pendant huit jours sans l'emploi de myotique.

29 *janvier.*

Acuité inchangée.
Tonus : O.D. : 28. O.G. : 26.
T.A. : 17/9,5.

Amélioration du champ visuel dans tous les axes de 10° environ.

Disparition des phénomènes subjectifs.

Le sujet n'a éprouvé aucun phénomène réactionnel.

Manquant momentanément de 2249 F, nous sommes obligés de cesser son emploi et d'instituer un traitement par myotique.

OBSERVATION XV

Marguerite La..., 47 ans.

25 *février.* — Cette malade se plaint de céphalées violentes depuis quelques mois.

Examen oculaire :
Acuité : O.D.G. V = 1.
Fond d'œil : normal.
Tonus : O.D.G. : 30.
T.A.R. : 35.
Champ visuel : normal.
Tension artérielle : 13/8.

On lui prescrit un traitement par myotique associé à un sédatif nerveux.

8 *mars.*

Acuité identique : V = 1.

Tonus : O.D.G. : 32 (trois heures après instillation de pilocarpine).

Associé à l'emploi des myotiques nous lui faisons prendre un demi comprimé de 5 centigrammes de 2249 F au déjeuner et au dîner pendant huit jours.

17 *mars.*

Acuité : V = 1.

Tonus : O.D.G. : 28.

T.A. : 13/8.

Diminution importante de l'intensité des céphalées qui d'autre part sont moins fréquentes.

La malade n'a éprouvé aucun phénomène réactionnel.

Nous lui faisons poursuivre ce traitement.

OBSERVATION XVI

Henri De..., 80 ans.

Il y a dix ans on diagnostiqua un glaucome de l'œil gauche; son tonus était alors normal à 20 mm.Hg. d'après ce qu'il nous dit. Comme il n'éprouvait aucun trouble subjectif il cessa rapidement l'emploi de collyre myotique qu'on lui avait prescrit, et n'alla jamais plus trouver un ophtalmologiste, jusqu'au début de cette année où il vint se faire examiner dans le service de M. le Professeur Calmettes.

13 *février* 1948.

Examen oculaire :

Acuité : O.D. : V = 9/10 (avec — 0,50).
O.G. : V = 5/10 (avec — 1).

F.O. : O.D.G. : Excavation glaucomateuse très profonde avec cercle d'atrophie péripapillaire; à gauche, la papille est décolorée.

Tonus : O.D. : 20. O.G. : 22.

Champ visuel : O.D. : normal. O.G. : amputation complète du champ nasal avec scotome arciforme englobant la zone de vision maculaire qui est conservée; dans le secteur temporal, la vision s'étend sur l'axe horizontal de 20 à 90°.

Tension artérielle : 17/12.

On prescrivit l'instillation d'un collyre au nitrate de pilocarpine quatre fois par jour.

12 *mars*.

Acuité : O.D. : V = 1 (avec — 0,50).
O.G. : V = 5/10 faible (avec — 1).

Tonus : O.D. : 24. O.G. : 28 (12 heures après l'instillation de pilocarpine).
T.A. : 17/12.

Nous lui faisons poursuivre l'instillation de myotique et nous y associons l'emploi de 5 centigr. de 2249 F par jour en deux prises égales.

17 *mars*. — Cinq jours après, les résultats sont les suivants :

Acuité : O.D. : V = 1 (avec — 0,50).
O.G. : V = 6/10 fort (avec — 1).

Tonus : O.D. : 18. O.G. : 20 (3 heures après instillation de pilocarpine).

Champ visuel légèrement agrandi.

Nous lui faisons poursuivre ce traitement en lui faisant prendre le 2249 F une semaine entre autre.

Constatations : Au bout de cinq jours de traitement, nous avons donc noté une amélioration de l'acuité visuelle, une baisse du tonus, un agrandissement du champ visuel.

CAS DÉFAVORABLES

OBSERVATION XVII

Basile Bo..., 68 ans.

18 *février* 1948. — Vient consulter pour une baisse récente de la vision; se plaint d'avoir des obnubilations visuelles. Il est en outre traité par son médecin pour une insuffisance cardiaque et des rhumatismes.

Examen oculaire :

Acuité : O.D. : V = 7/10 (avec + 1).
O.G. : V = 6/10 (avec + 1), légère mydriase.

F.O. : O.D.G. : normal.

Tonus : O.D. : 18. O.G. : 32.

Champ visuel : normal.

Tension artérielle : 14,5/8.

Nous lui faisons prendre un demi comprimé de cinq centigrammes de 2249 F au déjeuner et au dîner, sans l'emploi de myotique.

Nous ne revoyons le malade que cinq jours après.

23 *février.*

Acuité : inchangée.
Tonus : O.D. : 20. O.G. : 42.
La tension générale s'était élevée à 17/9.

Nous cessons le 2249 F pour instituer un traitement myotique.

1er *mars.*

Acuité : inchangée.
Le tonus a baissé : O.D. : 20. O.G. : 30.
La tension artérielle est revenue à : 15/8,5.

Constatations : Chez ce malade, le 2249 F administré aux doses habituelles a provoqué une augmentation du tonus oculaire ainsi qu'une élévation de la tension artérielle générale.

OBSERVATION XVIII

Mme K..., 63 ans.

5 *janvier* 1948. — Cette malade est envoyée par un service de médecine générale. C'est une forte hypertendue sans décompensation cardiaque, l'azotémie est normale ainsi que les urines. Perte de la vision de l'œil gauche

depuis trois ans; se plaint de douleurs oculaires et de céphalées.

Examen oculaire :

Acuité : O.D. : V = 6/10. O.G. : V = 0.

Tonus : O.D. : 25. O.G. : 90.

F.O. : O.D. : lésions de rétinite hypertensive; hémorragies punctiformes le long des vaisseaux; nombreux exsudats.

O.G.: Atrophie optique avec excavation glaucomateuse.

Champ visuel : O.D. : normal.

Tension artérielle : 23/12.

Nous prescrivons un traitement par collyre myotique.

20 *janvier.*

Acuité : inchangée.

Tonus : O.D. : 25. O.G. : 90. Inchangé.

La tension artérielle s'est élevée : 29/13.

Associé au traitement myotique, nous lui faisons prendre 0,025 centigr. de 2249 F au déjeuner et au dîner.

22 *janvier.* Deux jours après.

Acuité : O.D. : V = 7/10.

Tonus : O.D. : 32. O.G. : 90.

La tension artérielle générale s'est encore élevée, elle atteint 31/15.

Nous cessons le 2249 F pour prescrire un traitement par myotique plus intensif. Nous n'avons pas revu cette malade.

Constatations : Il semble dans ce cas que le 2249 F ait augmenté la poussée d'hypertension générale.

Le tonus oculaire n'a été que peu influencé.

L'acuité s'est améliorée de 1/10.

OBSERVATION XIX

Anna Fa..., 68 ans.

10 *février* 1948. — Vient en consultation, ayant été effrayée par une obnubilation visuelle qui lui dura plusieurs heures, la veille.

Elle se plaint constamment de céphalées et de vertiges qui sont dus à une très forte hypertension pour laquelle elle se soigne depuis près de dix ans. Sa tension maxima s'est élevée à plusieurs reprises à 28 mm.Hg.

Examen oculaire :

Acuité : O.D. : 9/10 (avec + 3).
O.G. : 5/10 (avec + 3).

Tonus : O.D.G. : 30.

T.A. : 24/11.

F.O. : Papilles normales, vaisseaux très dilatés et flexueux.

Champ visuel : Normal.

Nous lui faisons prendre un demi comprimé de 5 centigrammes de 2249 F au déjeuner et au dîner, sans y associer de myotiques.

15 *février.* — Au bout de cinq jours de traitement.

Acuité : O.D. : V = 9/10 (avec + 3). OG. : V = 6/10 (avec + 3).

Tonus : O.D.G. : 28.

T.A. : 26/11.

Le champ visuel s'est agrandi dans tous ses axes d'environ 10°. Alors que le tonus avait légèrement baissé, la tension artérielle qui était à 24/11 s'étant élevée à 26/11, nous cessons le traitement par le 2249 F pour prescrire l'instillation d'un collyre à la piocarpine à 1 % quatre fois par jour.

Au bout de dix jours de traitement par ce myotique, le tonus, pris deux heures après l'instillation était toujours à 30 mm.Hg. aux deux yeux.

CONSTATATIONS GENERALES ET DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

L'action du 2249 F sur la circulation intra-oculaire vient confirmer ses propriétés physiologiques générales. C'est un vaso-dilatateur des capillaires et des artérioles. Son action étant puissante, nous l'avons toujours donné chez nos glaucomateux à des doses très faibles afin de ne pas brutaliser les capillaires sclérosés et troubler de façon défavorable la circulation intra-oculaire. Au début de nos recherches, nous avons observé les réactions des sujets pendant l'heure suivant l'ingestion de deux à trois centigrammes de 2249 F. Avec de telles doses, nous n'avons pas noté dans nos quatre premières observations de changement sensible de la tension artérielle générale, ni de la tension artérielle rétinienne, mais nous avons chaque fois obtenu une baisse momentanée du tonus, variant de cinq à douze milligrammes.

Même avec des doses aussi faibles prises avec un verre d'eau, loin des repas, les malades ont éprouvé de petits phénomènes réactionnels, consistant principalement en bouffées de chaleur allant jusqu'à des sueurs de la face et du tronc, s'accompagnant une fois de nausées.

Par la suite, aux malades chez lesquels nous avons expérimenté un traitement plus ou moins prolongé, nous

leur avons toujours fait prendre le 2249 F aux repas et à des doses journalières variant de 0,04 à 0, 10 gr. en deux prises. Le produit fut alors toujours très bien toléré et ne provoqua chez certains que des phénomènes réactionnels minimes, consistant en une légère sensation de chaleur avec rougeur des pommettes. Chez une malade (obs. 12), on nota une augmentation des sécrétions lacrymales et salivaires et chez un autre (obs. 11), une diarrhée pendant les deux premiers jours.

MM. Paufique et Bélicard, grâce à des rétinophotographies et nous-mêmes avec Mme Pigassou, dans nos recherches faites sur le chien, d'une façon plus empirique par le simple examen ophtalmoscopique, nous avons mis en évidence une nette vaso-dilatation des vaisseaux rétiniens après administration de 5 à 10 milligr. de 2249 F en injection sous-cutanée. Cette action sur la circulation rétinienne se manifeste par l'amélioration de l'acuité et du champ visuel.

Bien que la plupart de nos glaucomateux n'aient suivi que des traitements d'assez courte durée, avec une dose moyenne de 0,05 gr. par jour, sur treize malades traités, ayant une vision déficiente nous avons obsevé chez neuf d'entre eux *une amélioration sensible de l'acuité visuelle*, qui augmenta chez certains de plusieurs dixièmes.

Le champ visuel fut toujours agrandi, parfois dans des proportions importantes allant jusqu'à 30° dans certains axes. L'amélioration se produisit aussi bien dans le secteur nasal que temporal, mais elle était cependant toujours plus importante dans ce dernier.

Chez les sujets dont le champ visuel était normal on vit celui-ci s'étendre au-delà des limites habituelles.

Chez les quinze glaucomateux traités nous n'avons pas

obtenu généralement de grandes variations du tonus. Chez huit malades, la tension oculaire ne baissa que de 3 à 5 mm. les premiers jours du traitement pour reprendre par la suite sa valeur primitive, alors que chez cinq autres (obs. 6, 10, 13, 14, 16) la baisse fut plus sensible, atteignant de 5 à 10 mm.Hg., et se prolongeant par la suite.

Chez un malade (obs. 17), le 2249 F, employé aux doses courantes, provoqua une légère hypertonie oculaire.

Chez ce sujet, ainsi que chez deux autres (ob. 18 et 19), on observa d'autre part une augmentation de la tension artérielle générale.

Par contre, dans 50 % des cas, la tension générale ne subit aucune variation et chez cinq malades elle baissa (surtout la maxima) de quelques centimètres de Hg. au cours du traitement pour revenir par la suite à son niveau initial.

L'effet du 2249 F fut toujours très important sur les phénomènes subjectifs. Au bout de huit jours de traitement, on obtenait une cessation ou une diminution des douleurs oculaires et des céphalées.

Nous n'avons donc observé qu'un sujet (obs. 17) chez lequel l'action du 2249 F se révéla nettement défavorable en provoquant à la fois une élévation du tonus oculaire et de la tension artérielle générale.

Mais chez deux autres malades (obs. 18 et 19), nous avons dû interrompre le traitement à cause d'une élévation de la tension artérielle générale survenant chez des sujets fortement hypertendus, alors que le tonus oculaire avait très légèrement diminué ou était resté inchangé.

Dans le cas de l'observation 17, faut-il en déduire avec Gallois que l'on se trouve peut-être alors en présence d'un glaucome implacable ?

Notre malade n'ayant été vu pour la première fois que d'une façon récente, nous ne pouvons pas savoir si son cas est vraiment à classer dans cette catégorie. Nous pensons d'autre part que des malades fortement vagotoniques doivent réagir défavorablement à des parasympathomimétiques puissants, aussi un produit tel que le 2249 F ne doit être utilisé qu'à bon escient, après avoir tâté la susceptibilité du sujet.

Comme nous l'avons signalé plus haut, le 2249 F ayant une action vaso-dilatatrice portant non seulement sur les capillaires, mais aussi sur les artériolles, il doit être employé dans la thérapeutique anti-glaucomateuse à des doses aussi faibles que possible afin de ne pas provoquer un afflux sanguin dans le réseau choroïdien, ce qui éléverait l'ophtalmotonus. Au contraire, en agissant de façon discrète il facilite la circulation intra-oculaire en ouvrant les « vannes de sortie » (Gallois), et fait baisser le tonus.

Chez les glaucomateux chroniques, nous pensons que le médicament doit être donné de la manière suivante : administration du 2249 F uniquement par voie buccale, l'ingestion devant se faire au milieu des repas. Faire prendre une dose quotidienne de 0,05 gr. de 2249 F en deux prises égales au déjeuner et au dîner; faire revenir le malade le lendemain pour vérifier son tonus oculaire.

Si celui-ci a diminué ou est inchangé, poursuivre l'emploi de mêmes doses pendant huit jours et renouveler ce traitement une semaine entre autre pendant deux mois; ensuite continuer à le faire prendre régulièrement huit jours par mois.

Si le tonus a tendance à s'élever, suivant le degré d'hypertonie, cesser ce traitement ou réduire la dose à une seule prise de 0,025 gr. au déjeuner.

Le 2249 F par son action parasympathomimétique, qui provoque une vaso-dilatation des artérioles et des capillaires, agit sur les deux facteurs principaux du glaucome chronique : d'une part sur le facteur nerveux en stabilisant l'équilibre vago-sympathique généralement perturbé dans le sens de l'hyper-sympathicotonie, et d'autre part sur le facteur vasculaire en rétablissant une meilleure circulation intra oculaire et en favorisant une meilleure nutrition des éléments sensoriels.

Cependant l'emploi du 2249 F ne nous a paru intéressant que comme *traitement de complément et doit toujours être associé aux collyres myotiques.*

Nous n'avons expérimenté l'action du 2249 F que dans des cas de glaucome chronique. GALLOIS ayant constaté au cours de ses travaux que c'était la seule forme de glaucome qui puisse être favorablement influencée par les vaso-dilatateurs.

Nous n'avons pas assez de recul et la plupart de nos malades n'ont suivi que des traitements de trop courte durée pour que nous puissions juger pleinement l'efficacité de cette thérapeutique.

Cependant, de nos constatations et de l'étude des travaux antérieurs, nous pouvons déduire que l'on obtient de bons résultats fonctionnels avec les vaso-dilatateurs à condition de se conformer au principe de « la vaso-dilatation élective minima » de GALLOIS.

Cette thérapeutique nous a paru intéressante surtout dans le glaucome pris au début, mais on doit l'employer dans les nombreux cas où elle est applicable, c'est-à-dire chez tous les sujets où le tonus oculaire est favorablement influencé.

Avec l'emploi de vaso-dilatateurs on peut retarder l'évolution de cette terrible maladie en favorisant une nutrition des éléments sensoriels et en aidant à la résorption de l'œdème intra-oculaire par une stimulation des échanges osmotiques.

Dans les cas où l'on n'arrive pas à éviter le traitement chirurgical, on améliore néanmoins les conditions opératoires, et par la suite on doit poursuivre le traitement médical qui continue à jouer son rôle sur le facteur vasculaire.

Les vaisseaux crâniens sont eux aussi influencés par l'action vaso-dilatatrice et l'on peut espérer maintenir beaucoup plus longtemps la vitalité des fibres du nerf optique en leur procurant une meilleure irrigation.

L'action des vaso-dilatateurs s'exerce d'une façon générale sur tous les capillaires et artérioles agissant favorablement sur la circulation sanguine des glaucomateux qui rappelons-le, sont des « vasculaires ». Cette thérapeutique est en quelque sorte physiologique et elle ne dispense naturellement pas de traiter aussi les autres facteurs qui comme nous l'avons indiqué sont si complexes dans la pathogénie du glaucome primitif.

CONCLUSION

— L'importance du facteur vasculaire dans la genèse du glaucome chronique primitif a été démontrée par des études anatomo-pathologiques et physiologiques.

— Les vaso-dilatateurs furent introduits dans la thérapeutique anti-glaucomateuse afin d'améliorer la circulation sanguine locale et de retarder l'ischémie des éléments sensoriels.

— Pour être propice, cette thérapeutique doit être conduite suivant le principe de « la vaso-dilatation élective *minima* » de GALLOIS, c'est-à-dire employer des vaso-dilatateurs agissant principalement sur les capillaires et abaisser leur dose au *minima*. Elle doit être rigoureusement contrôlée, car avec des doses supérieures et variables d'ailleurs, suivant les sujets, elle est susceptible d'augmenter le tonus oculaire et d'avoir un rôle défavorable.

— L'emploi du 2249 F nous a paru intéressant en tant qu'application de cette thérapeutique vaso-dilatatrice.

Agissant par voie buccale, son administration est simple, mais il faudra n'instituer un traitement qu'après avoir contrôlé l'influence de doses d'essai sur le tonus oculaire.

— Le 2249 F comme tout vaso-dilatateur ne doit être

utilisé que comme traitement de complément; on doit toujours lui associer l'emploi des collyres myotiques.

— Le traitement vaso-dilatateur du glaucome chronique renforce et prolonge l'action des myotiques, il retarde l'acte chirurgical, ou permet d'opérer dans de meilleures conditions.

— Mais on ne doit pas oublier la complexité du problème du glaucome chronique, ses relations avec l'état général du sujet, et la nécessité d'instituer pour chaque malade un traitement tenant compte des conditions individuelles.

Le Président de la Thèse,

CALMETTES.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 21 avril 1948.

Pour le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

Le Doyen délégué :

J. CALVET.

BIBLIOGRAPHIE

ABADIE. — Traitement médical du glaucome (*Soc. Franç. d'Ophtal.*, 1927).

P. BAILLARD. — La circulation rétinienne dans le glaucome (*Annales d'Oc*, 1922).

Le rôle du sympathique en pathologie oculaire (*Soc. Franç. d'Ophtal.*, 1927).

La circulation rétinienne (*Traité d'Ophtal.*, Masson, 1939, vol. 1).

P. BAILLARD et MAGITOT. — La circulation dans le glaucome (*Annale d'Oc.*, 1925).

BONHOURE, RUFFIE et MOUNIER. — A propos de quelques résultats obtenus à l'aide d'un nouveau vasodilatateurs, le 2249 F (*Toulouse Médical*, 1946, p. 604).

D. et F. BOVET et G. MONTEZIN. — Activité hypotensive et vaso-dilatatrice des esters nitriques d'amino-alcools (*C.R. Soc. Biologie*, mai 1946, p. 212).

CHARLIN. — L'état vasculaire des glaucomateux (*Annales d'Oc.*, 1921).

E. FOURNEAU, D. et F. BOVET, G. MONTEZIN. — Activité acétylcholinique particulièrement intense dans une nouvelle série d'amino-acetols de polyols (*Soc. de Chimie Biol.*, avril 1944).

FROMAGET. — Abaissement immédiat de l'hypertension oculaire par l'injection rétrobulbaire d'adrénaline (*Annale d'Oc.*, 1921).

J. GALLOIS et DESCHAMPS. — L'acétylcholine et ses effets sur la tension oculaire (*Soc. d'Ophtal.*, Paris, 1928).

J. GALLOIS et P. VIARD. — Note sur l'action d'un nouveau complexe calco-magnésien, sur la tension oculaire (*Acc. de Médecine*, mai 1934).

J. GALLOIS. — Action de l'acide nicotinique : Dans des cas d'hypertension oculaire (*Soc. d'Opht. Paris*, avril octobre-novembre 1943), dans un cas de dégénérescence rétinienne (*Soc. d'Opht. Paris*, oct. 1943), dans des cas de myopie (*Soc. d'Opht. Paris*, janv.-fév. 1944, mars 1945).

— L'acide nicotinique et le principe de la vasodilatation élective minima (*Archives d'Opht.*, 1945, n° 2).

— Le test de la nocivité vaso-dilatatrice et le glaucome chronique implacable (*Soc. Franç. d'Opht.*, mai 46).

— Glaucome chronique et vasodilatation élective minima (*Annales d'Oc.*, janv. 1947).

— La vasodilatation élective minima et l'œil (*Société Franç. d'Opht.*, mai 1947).

GALMICHE. — Résistance et perméabilité des vaisseaux capillaires et la vitamine P (*Thèse*, Paris 1945).

GUILLAIN et LAGRANGE. — Glaucome, menstruation, perturbation de l'équilibre nerveux organo-végétatif et endocrinien (*Soc. d'Opht. Paris*, 1924, p. 384).

M. HERRY. — Etude comparée des effets de trois corps à fonction cholinergique (*Thèse*, Paris 1945).

E. Jelenowicz. — Glaucome et circulation artérielle générale et locale (*Thèse*, Paris 1938).

Magitot. — La tension pathologique (*Traité d'Opht. Masson*, 1939, t. VI).

— La symptomatologie du glaucome et le problème pathogénique (*Annales d'Oc*, 1929).

— Glaucome sans hypertension (*Annales d'Oc*, 1938, p. 175).

— Thalamus et glaucome (*Annales d'Oc*, janvier 1947).

— Sur l'origine intra crânienne de l'atrophie optique glaucomateuse (*Annales d'Oc.*, juin 1947).

Mazeyrie. — Contribution à l'étude pathogénique et thérapeutique du glaucome aigu (*Thèse*, Paris 1931).

Morax. — Glaucome et glaucomateux, (Paris, juin 1921).

L. Paufique et P. Bélicard. — Un nouveau vaso-dilatateur : le 2249 F. Son étude expérimentale par la photographie des vaisseaux rétiniens (*Journal d'Ophtal.*, 1945-46, p. 201).

Rousson. — L'acétylcholine en ophtalmologie (*Thèse*, Lyon, 1932).

De Saint-Martin. — Sur l'efficacité et l'importance diagnostique des vaso-dilatateurs, de l'acétylcholine en particulier dans les angiospasmes rétiniens (*Annales d'Oc.*, février 1931).

Sigwald. — Activités thérapeutiques de l'iodométhylate de diméthylamino - 1 - méthylène-dioxy - 2 - 3 propane (2249 F) vaso-dilatateur actif par voie buccale (*Gazette Médicale de France*, mars 1946).

H. Tisserand. — Contribution à l'étude de la pathogénie du glaucome (*Thèse*, Lyon, 1931).

Ungerer. — Le traitement du glaucome par l'adrénaline (*Annales d'Ocul.*, octobre 1929).

Villaret, Justin-Besançon. — Effets thérapeutiques de l'acétylcholine (*Presse Médicale*, 1928).

Villaret et Velter. — Sur un cas de glaucome chronique traité par injection d'acétylcholine associé à l'instillation de Pilocarpine (*Bull. Soc. Opht. Paris*, juin 1930).

Weekers (Roger). — Le glaucome incomplet (*Annales d'Oc*, janv. 1947).

Gofé. — Les influences de l'adrénaline sur le glaucome (*Thèse*, Paris 1933).

L'ACTION DU ZIAG E
CHAUCOME CHRONIQUE

HAMBON